



# Méthodes quantitatives pour évaluer les risques non mutagènes des substances chimiques : Application au cas du chlordécone

Vincent Nedellec

## ► To cite this version:

Vincent Nedellec. Méthodes quantitatives pour évaluer les risques non mutagènes des substances chimiques : Application au cas du chlordécone. Médecine humaine et pathologie. Conservatoire national des arts et métiers - CNAM, 2015. Français. NNT : 2015CNAM0997 . tel-01299559

**HAL Id: tel-01299559**

**<https://theses.hal.science/tel-01299559>**

Submitted on 7 Apr 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**ÉCOLE DOCTORALE : Sciences des Métiers de l'Ingénieur**

**Laboratoire modélisation, épidémiologie et surveillance des risques  
pour la sécurité sanitaire**

**THÈSE présentée par :**  
**Vincent NEDELLEC**

soutenue le : **11 décembre 2015** pour obtenir le grade de :

**Docteur du Conservatoire National des Arts et Métiers**

Discipline/ Spécialité : **Sécurité sanitaire**

**Méthodes quantitatives pour évaluer  
les risques non mutagènes des  
substances chimiques.  
Application au cas du chlordécone.**

**THÈSE dirigée par :**

**M. DAB William**

Professeur du Cnam, chaire d'hygiène et sécurité, directeur  
du laboratoire MESuRS

**RAPPORTEURS :**

**M. ZMIROU-NAVIER Denis**

Professeur (PUPH), Directeur du Département santé-  
environnement-travail et génie sanitaire de l'EHESP

**M. CHANEL Olivier**

Directeur de recherche, CNRS (UMR 7316)

**JURY :**

**M. DAB William**

Professeur du Cnam, chaire d'hygiène et sécurité, directeur  
du laboratoire MESuRS

**M. ZMIROU-NAVIER Denis**

Professeur (PUPH), Directeur du Département santé-  
environnement-travail et génie sanitaire de l'EHESP

**M. CHANEL Olivier**

Directeur de recherche, CNRS (UMR 7316)

**M. JEGOU Bernard**

Directeur de recherche, unité Inserm U 1085 (IRSET)

**Mme HOCINE Mounia**

Maîtresse de conférences Cnam (MESuRS)

A Nina, Charlotte, Tom, Gaétan et Iris.

## Remerciements

Je remercie ceux qui m'ont fait confiance, qui m'ont montré le chemin et plus spécialement ici ceux qui m'ont transmis leur passion pour la santé publique : Christine Ortmans, Esméralda Luciolli, François Bourdillon, Alfred Spira, William Dab, Pascal Empereur-Bissonnet, Ari Rabl.

Mes remerciements vont aussi aux membres des comités scientifiques des programmes de recherche qui ont sélectionné mes projets, sans eux ce travail n'aurait pas pu être réalisé faute de moyens : le conseil scientifique de l'ADEME pour le projet AMESTIS, le conseil scientifique du PNRPE pour le projet BAREPE.

Ils vont également à mes amis et mes proches pour leur fidèle soutien en dépit du peu de temps que j'ai pu leur consacrer au long de ces cinq années de thèse.



## Résumé

L'évaluation des risques des produits chimiques utilise pour les effets non mutagènes un seuil de dose sans effet. L'objectif est d'élaborer une démarche qui permette de quantifier les risques non mutagènes. Elle s'inspire de celle utilisée pour les effets cancérogènes mutagènes. L'intérêt d'une approche sans seuil, est illustré par le cas du chlordécone en Guadeloupe. L'évaluation officielle indique 1 à 3 % de la population exposée au-dessus du seuil toxique (atteintes rénales). Personne n'a quantifié les risques lorsque ce seuil est dépassé. Cependant, plusieurs millions d'euros (M€) sont investis chaque année pour la prévention des expositions.

L'étude s'appuie uniquement sur des données disponibles en 2013. Les connaissances sur les modes d'actions toxiques du chlordécone permettent d'identifier les effets possibles à faible dose. Les études expérimentales multidoses ou les études épidémiologiques fournissent les données pour dériver des fonctions expositions risques (FER). Les données d'expositions internes (chlordéconémies) sont disponibles avant et après la mise en place en 2003 des actions de prévention. Les risques, estimés en multipliant les expositions par les FER, sont convertis en impacts via le nombre de personnes exposées. Les impacts sont monétarisés avec les DALYs et VOLY.

Les effets possibles du chlordécone à faible dose chronique sont : cancers de la prostate et du foie, atteintes rénales et développement cognitif. Evaluer sans seuil et avec les expositions internes, le nombre de décès par cancers du foie avant 2003 est de 5,4 /an et après 2003 de 2,0 /an. Soit 3,4 décès/an évités grâce à la baisse des expositions. Pour les cancers de la prostate on compte respectivement : 2,8 et 1,0 (gain : 1,8 décès/an), pour les atteintes rénales : 0,10 et 0,04 (gain : 0,06 décès/an). Les pertes de points de QI sont de 1 173 pts/an et 1 003 pts/an (gain : 168 pts/an). Avant 2003, le coût total de ces impacts s'élève à 31,8 M€<sub>2006</sub>/an [10,6-64,3]. Les pertes de points de QI contribuent à 62 % du coût total, les cancers du foie 27 %, les cancers de la prostate 11 % et les atteintes rénales 0,6 %. Après 2003, le coût des impacts est de 21,3 M€<sub>2006</sub>/an [5,8-42,8]. Les bénéfices dus à la baisse des expositions sont de 10,5 M€<sub>2006</sub>/an. Les dépenses de préventions étant de 3,25 M€<sub>2006</sub>/an, le bénéfice est 3 fois plus élevé. La prise en compte d'un seuil de dose sans effet ne change pas significativement ces résultats. Evalué avec les expositions externes, le coût total des impacts ne représente plus que 4 % du coût avec les expositions internes. Une analyse de sensibilité par simulation Monté Carlo, montre que la variable « exposition » est la plus influente sur les résultats.

Ce travail est le premier à prendre en compte un scénario d'évaluation sans seuil, ce qui est de plus en plus souvent recommandé pour les perturbateurs endocriniens. C'est aussi le premier à monétariser les impacts sanitaires du chlordécone. Cette approche est féconde d'informations utiles à la décision. Elle permet de comparer des options fondamentales comme l'existence ou non d'un seuil, la prise en compte d'expositions externes ou internes. Elle permet aussi de comparer le coût des actions de préventions aux bénéfices sanitaires qu'elles engendrent. Les résultats obtenus facilitent la hiérarchisation des priorités de sécurité sanitaire. On recommande cette démarche quantitative pour les facteurs d'environnement auxquels sont déjà exposées les populations. Les actions de prévention en Guadeloupe sont efficaces et justifiées au plan du coût social. Des enquêtes épidémiologiques sur le rôle du chlordécone dans les pathologies qui n'ont pas pu être prises en compte (neurotoxicité adulte, maladies auto immunes, autres effets sur le développement) seraient nécessaires. Il serait utile de prévoir des études mécanistiques avant les études épidémiologiques. Prolonger la cohorte TIMOUN permettrait de réduire l'incertitude sur le développement cognitif.

### Mots clés :

Sécurité sanitaire ; faible dose ; perturbateurs endocriniens ; effet non mutagène ; fonction exposition-risque ; chlordécone ; évaluation des risques ; coûts des impacts ; analyse coût bénéfice.

# Abstract

## Quantitative methods to assess non-mutagenic risks of chemicals. Application to chlordecone.

Risk assessment of chemicals uses, for non mutagenic effects a threshold dose without effect. The aim is to develop a risk assessment framework that allows quantification of non-genotoxic risks. It is inspired by the approach used for genotoxic carcinogens. Added values for safety decision making are shown on the case of chlordecone exposure in Guadeloupe. The official assessment indicates 1 to 3% of the population is exposed above the threshold (kidney damage). No one has quantified the risks when the threshold is exceeded. However, several million Euros (M€) are invested annually for the prevention of exposure to chlordecone in Martinique and Guadeloupe.

The study is based only on published data available in 2013. The analysis of modes of action will identify the possible effects of chlordecone at chronicle low doses. Multidoses experimental studies or epidemiological studies provide data to derive exposure-response functions (ERF). The internal exposure data (blood chlordecone concentration) are available for Guadeloupe before and after the introduction in 2003 of preventive actions. The external exposure data are available only after 2003. Risks, estimated with exposures and ERF, are converted into impacts through the number of people exposed. The impacts are monetized via DALYs and VOLY.

Four effects of chlordecone can occur at chronic low dose: prostate and liver cancers, kidney damages and cognitive development impairments. Without threshold and with internal exposure data, the estimated numbers of deaths from liver cancer are respectively before and after 2003: 5.4 /year and 2.0 /year. That is 3.4 deaths avoided per year by reducing exposure. For prostate cancer there are respectively 2.8 and 1.0 /yr (gain: 1.8 /yr) and for kidney damages 0.10 and 0.04 /yr (gain: 0.06 /yr). Loss of IQ points are 1 173/yr and 1 003 /yr (gain = 168 pt./yr). Before 2003, the total annual cost of these impacts is 31.8 million €<sub>2006</sub> [10.6 to 64.3]. Impacts on cognitive development account for 62% of the total, liver cancer 27%, prostate cancer 11% and kidney damage 0.6%. After 2003, the cost of impacts is 21.3 M€/yr [5.8 to 42.8]. The benefits due to the reduction of exposures (avoided impacts) are 10.5 M€/yr [4.8 to 21.5]. Compared to annual spending estimated at 3.25 M€/yr, the annual benefit is three times higher. Including a threshold dose in the model do not significantly change the results. Use of the external exposure data, dramatically decreased the costs of impacts down to 4% of the costs estimated with internal exposures data. A sensitivity analysis with Monte Carlo simulation show that the "exposure" variable is the one that most influences the results.

This work is the first to consider a quantitative assessment of health risks scenario without threshold, which is more and more often recommended for endocrine disrupters. It is also the first to monetize health impacts of chlordecone in Guadeloupe. This approach proves fruitful of useful information for decision making. It enables to compare basic options such as whether or not a threshold should be used in the model, taking into account any external or internal exposures. It also allows a comparison of the cost of preventive actions with the health benefits they generate. The results obtained facilitate the prioritization of actions for health safety. This quantitative approach is recommended for environmental factors to which are already exposed populations. Actions for reducing exposure to chlordecone in Guadeloupe are justified and efficient in terms of social cost. Epidemiological surveys to study the role of chlordecone in diseases that could not been taken into account for lack of knowledge (adult neurotoxicity, autoimmune diseases, and other developmental effects) would be needed. It would be useful to provide mechanistic studies before epidemiological studies implementation. Extend follow-up of the TIMOUN cohort could reduce uncertainty about cognitive development.

### Keywords:

Health safety ; low dose ; non-mutagenic effect; exposure-response function ; chlordecone; health risk assessment ; cost of impact ; cost benefit analysis.

# Table des matières

<b>1. INTRODUCTION</b>	<b>12</b>
1.1. PROBLEMATIQUE	12
1.2. ETAT DES LIEUX SUR LES RELATIONS DOSES REPONSES	16
1.2.1. <i>Présentation</i>	16
1.2.1. <i>Sans seuil</i>	18
1.2.2. <i>Avec seuil</i>	23
1.2.3. <i>Hormésis</i>	28
1.3. OBJECTIFS	39
1.4. ETUDE DE TERRAIN : LE CHLORDECONE EN GUADELOUPE	41
<b>2. MATERIELS ET METHODES</b>	<b>43</b>
2.1. DEFINITIONS	43
2.1.1. <i>Dose et exposition</i>	43
2.1.2. <i>Faible dose</i>	44
2.1.3. <i>Risque</i>	45
2.1.4. <i>Fonction exposition-réponse (FER)</i>	45
2.2. RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES	46
2.3. ANALYSE DU MODE D'ACTION A FAIBLE DOSE CHRONIQUE	47
2.3.1. <i>Partie descriptive</i>	47
2.3.2. <i>Critères de sélection des effets potentiels à faible dose</i>	47
2.4. PHARMACOCINETIQUE	50
2.5. FONCTION EXPOSITION-REPOSE (FER)	51
2.5.1. <i>Analyse de la causalité</i>	51
2.5.2. <i>Sélection des études</i>	52
2.5.3. <i>Méthode de dérivation des FER</i>	52
2.5.4. <i>A partir d'études chez l'homme</i>	53
2.5.5. <i>A partir d'études chez l'animal</i>	55
2.6. EXPOSITIONS DE LA POPULATION EN GUADELOUPE	63
2.6.1. <i>Présentation</i>	63
2.6.2. <i>Cas des données censurées à gauche</i>	64
2.6.1. <i>Ajustement de fonctions de distributions</i>	64
2.6.2. <i>Organisation des données pour l'évaluation des impacts</i>	66
2.7. EVALUATION DES RISQUES ET DES IMPACTS SANITAIRES	68
2.7.1. <i>Sans seuil de dose</i>	68
2.7.2. <i>Avec seuil de dose</i>	70
2.7.3. <i>Evaluation alternative avec les données d'expositions externes</i>	72
2.8. COUTS DES IMPACTS ET BENEFICES DE LA PREVENTION	73
2.8.1. <i>Impacts en année de vie perdue</i>	73
2.8.1. <i>Valeur d'une année de vie perdue</i>	73
2.8.2. <i>Estimations des bénéfices sanitaires</i>	74

2.9.	COUTS DES PROGRAMMES DE PREVENTION .....	76
2.10.	ANALYSES DE SENSIBILITE .....	77
2.10.1.	<i>Modèles analysés.....</i>	77
2.10.2.	<i>Méthode d'analyse .....</i>	79
2.10.3.	<i>Caractéristiques des variables et des simulations .....</i>	80
<b>3.</b>	<b>RESULTATS .....</b>	<b>82</b>
3.1.	RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES .....	82
3.2.	DANGERS DU CHLORDECONE A FAIBLE DOSE CHRONIQUE .....	83
3.2.1.	<i>Préambule .....</i>	83
3.2.2.	<i>Mode d'action sur le système endocrinien .....</i>	86
3.2.3.	<i>Mode d'action sur le sang.....</i>	91
3.2.4.	<i>Mode d'action sur le foie .....</i>	92
3.2.5.	<i>Mode d'action sur le système nerveux .....</i>	96
3.2.6.	<i>Mode d'action cancérigène.....</i>	102
3.2.7.	<i>Mode d'action sur le développement du système nerveux .....</i>	107
3.2.8.	<i>Mode d'action sur le développement de la fertilité.....</i>	110
3.2.9.	<i>Mode d'action sur la fertilité .....</i>	112
3.2.10.	<i>Mode d'action sur le système immunitaire .....</i>	116
3.2.11.	<i>Mode d'action sur les reins.....</i>	119
3.2.12.	<i>Mode d'action trémorigène.....</i>	121
3.2.13.	<i>Mode d'action divers.....</i>	127
3.2.14.	<i>Synthèse.....</i>	128
3.2.15.	<i>Scores des modes d'action .....</i>	129
3.3.	PHARMACOCINETIQUE DU CHLORDECONE.....	132
3.3.1.	<i>Absorption .....</i>	132
3.3.2.	<i>Distribution .....</i>	134
3.3.3.	<i>Métabolisation.....</i>	137
3.3.4.	<i>Excrétion .....</i>	139
3.3.5.	<i>Différences animal / homme.....</i>	141
3.3.6.	<i>Relation entre dose orale et concentration sanguine chez l'homme.....</i>	142
3.4.	FONCTIONS EXPOSITIONS RISQUES (FER) .....	145
3.4.1.	<i>Etudes disponibles.....</i>	145
3.4.2.	<i>FER dérivées d'études chez l'homme.....</i>	148
3.4.3.	<i>FER dérivées d'étude chez l'animal.....</i>	152
3.4.4.	<i>Variabilité des FER.....</i>	169
3.4.5.	<i>Ajustement des FER sur la mortalité.....</i>	171
3.5.	EXPOSITIONS DE LA POPULATION GUADELOUPEENNE .....	172
3.5.1.	<i>Etudes disponibles.....</i>	172
3.5.2.	<i>Expositions exprimées en concentrations sanguines.....</i>	173
3.5.1.	<i>Expositions exprimées en doses externes .....</i>	181
3.5.2.	<i>Populations concernées.....</i>	181

3.6.	COUTS UNITAIRES DES IMPACTS .....	183
3.6.1.	<i>Années de vie perdues par décès (DALYs)</i> .....	183
3.6.2.	<i>Impacts en points de QI perdus</i> .....	183
3.6.3.	<i>Synthèse</i> .....	184
3.7.	COUTS DES PROGRAMMES DE PREVENTION .....	185
3.8.	EVALUATION DES RISQUES DES IMPACTS ET DES COUTS SANITAIRES.....	188
3.8.1.	<i>Sans seuil de dose</i> .....	188
3.8.1.	<i>Avec seuil de dose</i> .....	190
3.8.1.	<i>Evaluation alternatives avec les données d'exposition externes</i> .....	190
3.9.	ANALYSE DE SENSIBILITE.....	205
3.9.1.	<i>Fonction de distribution et valeurs paramétriques</i> .....	205
3.9.2.	<i>Sensibilité du coût des impacts aux variables d'entrées</i> .....	210
<b>4.</b>	<b>DISCUSSION .....</b>	<b>221</b>
4.1.	ANALYSE DU MODE D'ACTION .....	221
4.2.	DANGERS DU CHLORDECONE A FAIBLE DOSE .....	227
4.3.	MODELISATION BMD .....	229
4.4.	FER DERIVEES D'ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES .....	231
4.5.	DIFFERENCE DE CONSTRUCTION DES FER.....	233
4.6.	REGROUPEMENT DES JEUX DE DONNEES .....	235
4.7.	CANCERS DE LA PROSTATE.....	236
4.8.	DEVELOPPEMENT COGNITIF .....	237
4.9.	CANCERS DU FOIE .....	239
4.10.	EXPOSITION.....	241
4.10.1.	<i>Représentativité des données épidémiologiques</i> .....	241
4.10.2.	<i>Expositions externes</i> .....	242
4.11.	MONETARISATION DES IMPACTS SANITAIRES .....	245
4.12.	COUT DES IMPACTS SANS SEUIL .....	248
4.13.	COUT DES IMPACTS, EVALUATIONS ALTERNATIVES.....	252
4.14.	COUT DES PROGRAMMES DE PREVENTION .....	254
<b>5.</b>	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>255</b>
<b>6.</b>	<b>SIGLES .....</b>	<b>258</b>
<b>7.</b>	<b>ANNEXE 1 .....</b>	<b>259</b>
<b>8.</b>	<b>ANNEXE 2 .....</b>	<b>264</b>
<b>9.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>271</b>

# Liste des tableaux

Table 1: Available functions in BMDS2.4.0 {US-EPA, 2013} .....	59
Table 2 : VOLY values from OECD, 2006.....	74
Table 3 : Studies of chlordecone affinity to human estrogen receptors .....	89
Table 4: Descriptive summary of studies on chlordecone modes of action on liver (animal).....	94
Table 5: Descriptive summary of studies on chlordecone modes of action on CNS ATPase activity (animal)....	99
Table 6: Descriptive summary of studies on chlordecone modes of action on brain with others mode of actions (animal).....	100
Table 7: Descriptive summary of studies on chlordecone modes of action on cancer (human and animal) .....	106
Table 8: Descriptive summary of studies on chlordecone modes of action on nervous system development (animal).....	109
Table 9 : Descriptive summary of studies on chlordecone modes of action on developmental fertility (animal).....	111
Table 10 : Descriptive summary of studies on chlordecone modes of action on fertility (animal) .....	115
Table 11: Descriptive summary of studies on chlordecone modes of action on the immune system (animal) ...	118
Table 12: Descriptif résumé des études sur les mécanismes d'actions de l'effet tremorigène du chlordécone (musculaire et nerveux).....	125
Table 13: Health effect and underlying modes of action scored according to possible low dose effect in human population. ....	131
Table 14: Exposure response function (ERF) and main information used for derivation .....	147
Table 15: Prostate increased risk and calculated ERF (data from Multigner, 2010).....	150
Table 16 : Datasets on liver cancer from Reuber 1979 study, and statistical tests .....	154
Table 17: Datasets on liver hyperplasia from Larson 1979 study, and statistical tests .....	155
Table 18: Datasets on liver cancer from NCI 1976 study, and statistical tests.....	156
Table 19: Food consumption per dose groups and sex in the Larson 1979 study, and conversion of dose in metric system .....	157
Table 20: DAF calculated with studies data.....	157
Table 21: BMD <sub>10</sub> for liver carcinomas in female mice (from NCI, 1976) .....	158
Table 22: BMD <sub>10</sub> for liver carcinomas in male mice (data from NCI, 1976).....	160
Table 23: Datasets on hepatotoxicity (hyperplasia + fatty change) from Larson 1979 study, and statistical tests .....	164
Table 24: Dataset on glomerulosclerosis from Larson 1979 study, and statistical tests.....	166
Table 25: BMD <sub>10</sub> for glomerulosclerosis in female rat (data from Larson, 1979, dose group 1 excluded) .....	167
Table 26: Main variable parameters in the ERF of chlordecone chronic effects .....	170
Table 27: ERF for chlordecone chronic effects.....	170
Table 28: Blood chlordecone concentrations distribution in Guadeloupe by period of time. ....	176
Table 29: Parameters of the $\beta$ -substitution model for substituted mean value to results <LOQ in epidemiological studies on chlordecone effects in Guadeloupe .....	176
Table 30: Blood chlordecone concentrations averages by exposure group for the purpose of risk assessment..	177
Table 31 : DALYs for France in year 2012 and 2002 (from {WHO, 2014a and 2014b}).....	183
Table 32: Unit values for the monetarization of health impacts of chlordecone .....	184
Table 33 : Coûts des actions du plan chlordécone 2008-2010 (d'après : CGEDD, 2011).....	186
Table 34 : Annual impacts and costs of liver cancer in Men exposed to chlordecone in Guadeloupe before 2003 .....	192
Table 35 : Annual impacts and costs of liver cancer in Men exposed to chlordecone in Guadeloupe after 2003.....	193
Table 36 : Annual impacts and costs of liver cancer in Women exposed to chlordecone in Guadeloupe before 2003 .....	194

Table 37 : Annual impacts and costs of liver cancer in Women exposed to chlordecone in Guadeloupe after 2003 .....	195
Table 38 : Annual impacts and costs of prostate cancer in Men > 44 y exposed to chlordecone in Guadeloupe before 2003 .....	196
Table 39 : Annual impacts and costs of prostate cancer in Men > 44 y exposed to chlordecone in Guadeloupe after 2003 .....	197
Table 40 : Annual impacts and costs of renal dysfunction in Women exposed to chlordecone in Guadeloupe before 2003 .....	198
Table 41 : Annual impacts and costs of renal dysfunction in Women exposed to chlordecone in Guadeloupe after 2003 .....	199
Table 42 : Annual impacts and costs of cognitive development in boys born to Women exposed to chlordecone in Guadeloupe before 2003 .....	200
Table 43 : Annual impacts and costs of cognitive development in boys born to Women exposed to chlordecone in Guadeloupe after 2003 .....	201
Table 44: Health impacts, annual costs and benefits from reducing exposures to chlordecone in Guadeloupe (Without threshold) .....	202
Table 45: Health impacts, annual costs and benefits from reducing exposures to chlordecone in Guadeloupe (With threshold) .....	203
Table 46 : Costs of impacts with external or internal exposure (without threshold) .....	204
Table 47 : Costs of impacts with external or internal exposure (with threshold) .....	204
Table 48 : Distribution functions and parameters of the ERFs .....	207
Table 49 : Distribution functions and parameters of chlordecone exposures in Guadeloupe .....	208
Table 50 : Distribution functions and parameters of the DALYs .....	209
Table 51: Spearman correlation coefficient between variables and cost of impacts (default distribution function: normal) .....	212
Table 52: @RISK simulation statistics and graphics (default distribution function: normal) .....	213
Table 53: Spearman correlation coefficient between variables and cost of impacts (default distribution function: triangular) .....	215
Table 54: @RISK simulation statistics and graphics (default distribution function: triangular) .....	216
Table 55: Spearman correlation coefficient between variables and cost of impacts (default distribution function: uniform) .....	218
Table 56: @RISK simulation statistics and graphics (default distribution function: uniform) .....	219
Table 57 : Moyenne et percentile 95 des chlอร์ดéconémies mesurées en Guadeloupe .....	243

# Liste des figures

Figure 1 : Représentation graphique d'une modélisation BMD et de la projection linéaire .....	56
Figure 2 : Correlation between concentrations used in studies and ER $\alpha$ relative binding activity to estradiol (RBA) in different human cell lines. ....	90
Figure 3 : Decrease of chlordecone concentrations in rat organs and internal fluids over a 182 days period of time. ....	136
Figure 4 : Time course decrease of blood chlordecone, in human and in rat, after exposure cessation. ....	143
Figure 5: Modeled time course increased of blood chlordecone in human and in rat following a continuous daily exposure to 0.5 $\mu\text{g/kg/j}$ .....	144
Figure 6: Linear regression of ERF from 3 exposure groups in KARUPROSTE study .....	149
Figure 7 : Multistage model (unrestricted) fitted to female mice liver cancer incidence data from NCI study ..	159
Figure 8 : Logistic model fitted to male mice liver cancer incidence data from NCI study .....	161
Figure 9 : Multistage-cancer model 1 fitted to male mice liver cancer incidence data from NCI study .....	161
Figure 10 : Probit model fitted to male mice liver cancer incidence data from NCI study .....	162
Figure 11 : Quantal linear model fitted to female mice liver cancer incidence data from NCI study .....	162
Figure 12 : Log logistic restricted model fitted to female rat glomerulosclerosis incidence data from Larson study (without the first dose group) .....	168
Figure 13 : Distribution des chlอร์ดéconémies des femmes en Guadeloupe avant et après 2003 .....	178
Figure 14 : Distribution des chlอร์ดéconémies des nouveau-nés en Guadeloupe avant et après 2003 .....	179
Figure 15 : Distribution des chlอร์ดéconémies des hommes en Guadeloupe avant et après 2003 .....	180



# 1. INTRODUCTION

## 1.1. PROBLEMATIQUE

Le risque, défini comme la probabilité de survenue d'un événement néfaste, est un concept central en santé publique parce qu'il permet de dimensionner et de comparer les problèmes {Dab, 2007}. Il est indispensable, pour dépasser les enjeux strictement sanitaires et donner une vision sociale plus complète des problèmes en intégrant notamment la dimension économique. Aucune analyse économétrique ne peut être réalisée si l'on ne connaît pas les risques et les impacts. Les enjeux de santé publique liés à l'état des environnements humains (eau, air, sol, aliments, habitat, etc.) sont souvent complexes car de nature chronique et multifactorielle. L'évaluation des risques sanitaires (ERS) fournit un cadre d'analyse intéressant pour les substances chimiques dans les milieux de l'environnement. Malheureusement à l'heure actuelle elle fournit des résultats sous forme de risques uniquement dans le cas des cancérigènes mutagènes. Ceci est possible grâce aux fonctions mathématiques reliant une quantité d'exposition à une probabilité de survenue d'un cancer (risque). Elles sont dérivées des résultats d'études expérimentales chez l'animal ou d'études épidémiologiques montrant une augmentation de l'incidence des cancers (la réponse) corrélée à l'augmentation des doses du produit chimique mutagène (l'exposition). La dérivation repose sur un postulat, non vérifiable expérimentalement, d'une relation dose-réponse linéaire sans seuil à faible dose.

Pour tous les autres effets toxiques des substances chimiques on utilise le concept du seuil de dose en deçà duquel aucun effet néfaste pour la santé n'est censé apparaître. Outre les nombreuses critiques scientifiques adressées à la manière dont sont établis les seuils {Crump, 2011}, cette approche d'évaluation des risques peu poser des problèmes lorsqu'il s'agit de mesurer l'ampleur des enjeux sanitaires face à une situation d'exposition existante. A l'inverse, lorsqu'il s'agit de décider si l'on peut autoriser la mise sur le marché d'un nouveau produit chimique, situation où personne n'est encore exposé, le concept du seuil s'avère plus efficace. On teste le produit à différentes doses sur des animaux de laboratoire. Les études sont répétées pour différents registres de toxicités : hépatotoxicité, neurotoxicité, néphrotoxicité, immunotoxicité, reprotoxicité, développement, système endocrinien, etc. *In*

*fine*, l'ensemble des connaissances est rassemblé, on choisit comme seuil la dose inférieure à la plus petite dose ayant produit un effet. On applique ensuite des facteurs d'incertitude concernant notamment l'extrapolation à l'homme, la variabilité de sensibilité dans l'espèce humaine, la possibilité que des effets n'aient pas été identifiés, etc. A partir de là toutes les décisions de sécurité sanitaire visent à maintenir les expositions des populations sous le seuil d'exposition considéré comme sans effet.

De nombreux référentiels de sécurité sanitaire sont basés sur le concept du seuil : les Valeurs Limites d'Exposition pour les travailleurs (VLEP) {ANSES, 2010 ; ANSES, 2013 ; INRS, 2012}, les Limites Maximales de Résidus de pesticides dans les aliments (LMR) {UE, 2005 ; EFSA, 2007}, les valeurs limites pour les additifs alimentaires {UE, 2008a ; UE, 2008b}, les Valeurs Limites dans les eaux destinées à la consommation humaine {WHO, 2011}, etc. Il est important de noter que ces référentiels intègrent également des aspects non scientifiques issus notamment des négociations entre parties prenantes. Deux référentiels de sécurité sanitaire dérogent à cette approche : les valeurs limites pour la qualité de l'air ambiant qui ne sont pas basées sur le concept de seuil mais sur les résultats d'études épidémiologiques {WHO, 2005} ; les valeurs limites d'émissions des installations industrielles qui ne sont pas basées sur l'évaluation des risques sanitaires {UE, 2010}. A condition de ne pas être dépassées les valeurs limites de sécurité sanitaire protègent la population dans un registre de prévention primaire, c'est-à-dire avant qu'une maladie ou un effet indésirable ne surviennent. Il n'est pas question ici de remettre en cause cette première ligne de protection contre les effets néfastes des produits chimiques car l'existence de ces référentiels, même imparfaits, est très largement préférable à leur absence.

Tout ne se passe pas toujours comme prévu par les règlements ou par les expertises scientifiques. Ainsi, il peut arriver que l'exposition des populations dépasse le seuil de dose sans effet en dépit des mesures de protections existantes. Des pollutions accidentelles majeures comme les marées noires (ex. : naufrage de l'ERIKA), les accidents industriels (ex. : SEVESO), le non-respect des valeurs limites d'émissions (ex. : incinérateurs de Gilly et autres), les aliments frelatés (affaire des huiles espagnoles) peuvent conduire à des expositions dépassant les seuils sans effets. En dehors de ces événements emblématiques, d'autres circonstances plus discrètes existent. Par exemple, chaque année les résultats du contrôle des LMR indiquent des dépassements dans différents végétaux destinés à la consommation humaine, certes limités en proportion du nombre d'échantillon, mais dépassements quand

même {Nougadere, 2012 ; EFSA, 2014}. Il en va de même pour le contrôle des eaux de distribution publique et pratiquement dans tous les contrôles visant à vérifier le respect des référentiels de sécurité sanitaire. De plus certaines substances inorganiques toxiques n'ont pas de valeurs limites ou bien sont notoirement trop élevées {Frisbie, 2015 #544}. Par ailleurs, rien ne garantit que les contrôles officiels capturent l'étendue et la fréquence des dépassements possibles. Par exemple, dans un essai randomisé pour réduire l'exposition alimentaire au DEHP, le groupe ayant reçu une alimentation de remplacement pendant 5 jours, censée donc ne pas contenir de DEHP, a vu son exposition moyenne multipliée par un facteur 25. Les chercheurs se sont aperçus a posteriori que deux aliments dans les repas censés ne pas contenir de DEHP étaient au contraire fortement pollués {Sathyanarayana, 2013}.

Par ailleurs, une situation n'est pas prise en compte dans la définition des seuils de doses c'est l'exposition quotidienne de fond à de multiples substances chimiques qui peuvent avoir les mêmes propriétés toxiques que celle pour laquelle on définit un seuil de dose sans effet. Dans ces situations : expositions incontrôlées, dépassement de seuil, multi expositions, le concept de seuil sans effet n'est plus opérant. Il empêche de mesurer l'ampleur du problème sanitaire parce qu'on ne sait pas ce qui se passe au-dessus du seuil. Les décisions de sécurité sanitaire ne peuvent plus s'appuyer sur une vision « rationnelle » de la situation et doivent recourir au registre du tout ou rien, mal adapté aux situations complexes. De nombreux exemples ont montré qu'alors la situation peut dégénérer en crise de confiance, la population se sent mal protégée par les autorités, ou au contraire les mesures d'interdictions sont démesurément couteuses par rapport à l'ampleur du problème.

Finalement, il est nécessaire de faire évoluer la démarche d'évaluation des risques pour les situations existantes d'expositions chroniques à faibles doses. Les méthodes proposées ici ne relèvent pas des sciences toxicologiques même si l'on utilise les connaissances de ce domaine. Elles ne s'appuient pas non plus sur l'utilisation de nouveaux outils scientifiques, censés faire mieux que les outils employés aujourd'hui. Il s'agit plus modestement d'adapter le cadre méthodologique déjà codifié pour les effets cancérogènes mutagènes aux autres types d'effets toxiques. La question centrale est de pouvoir dériver une fonction mathématique représentant la relation entre l'exposition et le risque d'effets indésirables pour la santé (communément appelée relation dose réponse). Ce n'est pas, loin s'en faut, la seule question à traiter. Le fait qu'il existe un seuil biologique de doses sans effet n'est pas une vue de l'esprit.

Au contraire, l'organisme possède de nombreuses fonctions permettant d'inhiber ou de détoxifier les produits chimiques. Ces facultés peuvent être très variables d'un individu à l'autre c'est pourquoi la recherche d'un seuil en population humaine reste une quête incertaine. Quoiqu'il en soit, s'il existe un seuil biologique sans effet il doit pouvoir être intégré dans la fonction exposition réponse. Il y a d'autres questions importantes à traiter si l'on veut améliorer la valeur décisionnelle de l'évaluation des risques chimiques. Doit-on se concentrer uniquement sur l'effet critique (effet qui se manifeste à la plus petite dose) ? Comment tenir compte d'un fond d'exposition aux substances ubiquitaires comme les métaux lourds ou certains organiques persistants ? Comment tenir compte de la variabilité des expositions de la population ? Comment hiérarchiser des effets toxiques différents (par exemple : les atteintes pulmonaires sont-elles prioritaires comparée aux atteintes hépatiques, ou développementales) ? Quelles influences ont les différentes variables, les hypothèses et les incertitudes sur les résultats de l'évaluation ? Ces questions devront être adressées dans le nouveau cadre méthodologique d'évaluation des risques proposé ici.

## 1.2. ETAT DES LIEUX SUR LES RELATIONS DOSES REPONSES

La forme de la relation dose réponse à faible dose chronique est centrale dans le processus d'évaluation quantitative des risques. Si l'on définit les faibles doses comme la gamme de doses comprises entre zéro et la plus petite dose connue dans les expérimentations animales, alors par définition il n'existe pas de données permettant de déterminer la forme que prend la relation dose réponse à faible dose. Il sera donc toujours nécessaire de faire une hypothèse ou de suivre un postulat sur ce point. Dans cet état des lieux on décrit les trois grands postulats en compétition à savoir : la linéarité sans seuil à faible dose, le seuil de dose sans effets, l'hormésis. L'analyse des forces et des faiblesses des trois postulats montre que le principal problème est la généralisation d'une forme particulière à tous les registres de toxicités. Chaque postulat peut-être contesté par des contres exemples connus dans leur domaine d'application actuel. En pratique celui des trois qui semble le mieux adapté aux besoins d'une évaluation quantifiée des risques est la linéarité sans seuil. C'est aussi celui qui permet la meilleure valorisation des connaissances disponibles à l'instant « t ». Enfin postuler par défaut une relation linéaire sans seuil n'empêche pas d'inclure un seuil lorsque l'on sait qu'il en existe un. Le concept d'hormésis, fondamentalement une relation non monotone, semble à l'inverse pratiquement inutilisable pour fonder une décision de sécurité sanitaire. Le mécanisme théorique inclut une première phase d'agression, pour laquelle il n'y a pas de preuve de son caractère systématiquement transitoire ou réparable. Cette phase initiale peut donc être linéaire sans seuil. Le postulat d'un seuil est bien étayé au plan théorique et trouve un écho dans de nombreux résultats expérimentaux. Le principal problème réside dans la difficulté à trouver un seuil collectif dans une population composée d'individus dont la susceptibilité à un mécanisme d'action peut varier énormément. A plan pratique, le « seuil sans effet » perd sa valeur décisionnelle lorsque les expositions dépassent le seuil y compris lorsque ces dépassements sont marginaux.

### 1.2.1. Présentation

La démarche d'évaluation des risques propose deux approches de la relation dose réponse dans la gamme des faibles doses différentes selon que l'effet toxique est cancérigène ou non. Pour tous les agents dont le mécanisme d'action n'est pas mutagène le postulat du seuil s'applique. Pour les agents cancérigènes mutagènes on considère que le risque est une fonction de dose linéaire sans seuil à faible dose.

Ainsi, la connaissance des effets toxiques d'un produit chimique commence par des tests visant à identifier ceux capables d'altérer le génome (tests de Ames, des comètes, des micronoyaux, des aberrations chromosomiques, de la 8-hydroxydeoxyguanosine, etc.). Des méthodes de screening peuvent être mise en œuvre comme les QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship ou relation quantitative structure à propriété). Ensuite pour connaître la force et la forme de la relation entre une dose et la réponse, on réalise des études expérimentales *in vivo* multi doses chroniques. Ces études ne sont pas très différentes selon que l'effet est mutagènes ou pas. En revanche, l'exploitation des résultats diffère. Dans le cas des mutagènes, on modélise les données de tous les groupes de doses pour obtenir une fonction dose réponse. Dans les autres cas on identifie le groupe avec la plus petite dose sans effet significativement différent du groupe témoin, cette dose.... sera le seuil sans effet<sup>1</sup>. Autrement dit on dispose globalement dans tous les cas des informations nécessaires pour dériver une fonction dose réponse.

En raison de la durée et de l'ampleur du débat scientifique à propos de ces deux postulats, auxquels s'ajoute celui de l'hormésis, il n'est pas possible de restituer exhaustivement les arguments en faveur ou contre l'un ou l'autre. Dans les sous chapitres suivants est présentée une sélection des arguments les plus saillants pour dépeindre schématiquement une réalité infiniment plus complexe. L'objectif n'étant pas de « régler définitivement » le débat selon une approche de la force ou du poids des preuves scientifiques, le manque d'exhaustivité ne doit pas être pris comme l'expression d'une subjectivité visant à orienter la pensée dans un sens ou dans l'autre. Si le débat scientifique à propos de la forme des relations dose réponse à faible dose continu aujourd'hui c'est peut-être bien parce cette question n'est pas décidable a priori. Il semble au contraire qu'une approche au cas par cas utilisant les informations

---

<sup>1</sup> Dans la pratique les choses sont souvent plus compliquées que ces explications schématiques. Des itérations peuvent être nécessaires, notamment lorsque l'effet attendu ne se produit pas, lorsque d'autres effets sont observés, lorsque la gamme de doses est trop toxique (décès prématurés, pas de groupe sans effet, etc.) ou au contraire trop peu (aucun groupe de doses significativement différent du groupe témoin).

disponibles sur les mécanismes d'actions, soit plus souhaitable pour l'évaluation des risques chroniques des substances chimiques à faible dose.

### **1.2.1. Sans seuil**

Le concept de linéarité sans seuil à faible dose est daté de la première moitié du XXème siècle. Il résulte de travaux conjoints de physiciens et généticiens sur les effets des rayonnements ionisants. Les effets mutagènes des rayons X ont été découverts au début du XXème siècle notamment en raison d'un usage intensif des radios médicales chez les blessés de la première guerre mondiale. Dans les années cinquante, la question de la relation dose réponse des faibles doses de rayonnement ionisant est abordée. La position de l'Académie Nationale des Sciences nord-américaine (NAS) et de son Conseil National pour la Recherche (NRC), s'appuyant notamment sur les premières études chez les survivants d'Hiroshima et Nagasaki adopte un modèle linéaire sans seuil pour représenter la relation dose réponse à faible dose {NRC, 1956 ; NRC, 1960}. A cette époque, le corpus de données empiriques et théoriques issues du domaine de la physique ou de la génétique est déjà très impressionnant. Toutefois, les Nations-Unis de leur côté ne tranchent pas entre linéarité ou seuil de dose et produisent des estimations avec les deux modèles. Les arguments de cette indécision sont manifestement plus politiques que scientifiques et ce sont les Russes qui plaident en faveur d'un modèle linéaire sans seuil {UNSCEAR, 1958}.

Au début des années 70, Knudson formule l'hypothèse du double événement dans la cancérogénèse. A partir des observations sur 48 cas de rétinoblastomes, il déduit que le rétinoblastome est un cancer causé par deux événements de mutation. Dans la forme héréditaire dominante, une mutation est héritée par les cellules germinales et la seconde se produit dans les cellules somatiques. Dans la forme non héréditaire, les deux mutations se produisent dans les cellules somatiques. La seconde mutation (cellules somatiques) produit une moyenne de trois rétinoblastomes par personne ayant hérité de la première mutation. Ceci explique les tumeurs bilatérales, ainsi que les cas de tumeurs multiples dans un œil. Ceux qui n'ont pas hérité d'une mutation ne développent que des tumeurs unilatérales {Knudson, 1971}. On en déduit que chez les personnes porteuses d'une mutation dominante un événement suffit pour initier le processus de cancérogénèse (hypothèse du « single-hit).

Les travaux théoriques de Crump ont montré que « *si la cancérogenèse par un agent extérieur agit additivement avec tout processus déjà en cours, alors avec presque tous les modèles la réponse sera linéaire à faible dose. Les mesures du degré de linéarité sont obtenues pour les modèles à plusieurs étapes de la cancérogenèse, où il est démontré que toute la gamme de doses où le risque supplémentaire est inférieur au risque spontané, l'extrapolation linéaire doit être tout à fait exacte* ». Il est précisé que cela concerne les « *produits chimiques ou leurs métabolites agissant au niveau cellulaire et produisant un changement irréversible et héritable (génétique ou épigénétique)* » {Crump, 1976}. Une expérimentation avec 4 080 rats exposés à de faibles doses (1, 0,1 et 0,01 ppm) de nitrosodiéthylamine ou nitrosodiméthylamine a montré une relation linéaire sans seuil pour les cancers du foie (incidence non nulle chez les témoins) alors qu'elle apparaît non linéaire pour les cancers de l'œsophage (incidence nulle chez les témoins) {Peto, 1991 ; Peto, 1993}. Quelques années plus tard, on propose déjà d'étendre le concept de linéarité sans seuil à faible dose si le mécanisme toxique s'ajoute à un processus en cours aux effets non mutagènes {Crawford, 1996 ; Heitzmann, 1997}.

A partir de travaux statistiques de Crump et al. en 1976 et d'autres, l'agence américaine de protection de l'environnement (US-EPA) adopte le modèle de relation linéaire sans seuil pour les cancérigènes dus aux agents physiques (Rayonnement ionisants) ou chimiques suivant ainsi les recommandations du NRC {NRC, 1983}. La validité scientifique du concept de linéarité à faible dose a été contestée au sein même de l'agence de protection de l'environnement {Stohrer, 1993}. Néanmoins, l'Organisation Mondiale de la Santé, via le Programme International de Sécurité Chimique (IPCS) a également adopté le modèle linéaire sans seuil pour les produits chimiques {IPCS, 1994}.

Depuis l'origine, le postulat de la linéarité sans seuil à faible dose fait l'objet d'un débat scientifique dont il n'est pas possible de rapporter ici l'étendu. Il reste le modèle par défaut recommandé par les agences de sécurité sanitaire aussi bien pour les rayonnements ionisants {NAS, 2006} que pour les produits chimiques {IPCS, 2007 ; NRC, 2009}.

Il existe d'autres maladies humaines ayant une double éthologie génétique et environnementale. Les études épidémiologiques identifient des polymorphismes génétiques pouvant augmenter ou à l'inverse diminuer les risques de certaines maladies non cancéreuses.



Par ailleurs, on sait maintenant que des maladies déclarées à l'âge adulte peuvent être programmées par des facteurs environnementaux sans mutation du génome pendant le développement in utero {Barker, 2007}. Un des mécanismes identifiés est la méthylation de l'ADN qui conduit à l'expression ou l'inhibition de certains gènes. L'exemple phare des maladies programmées in utero date de l'utilisation médicale entre 1950 et 1970 du diéthylstilbestrol<sup>2</sup> chez les femmes enceintes pour éviter certains problèmes liés à la grossesse (avortement, naissance prématuré) {Lauver, 2005 ; Newbold, 2004}. On s'est aperçu que les enfants nés de mères ayant pris cet œstrogène de synthèse pendant la grossesse avaient une fréquence anormalement élevée d'infertilité, d'autres dysfonctionnements des tissus reproducteurs et de cancers du sein {Hilakivi-Clarke, 2014 ; Reed, 2013 ; Swan, 2000}.

Les substances chimiques ayant des propriétés œstrogéniques sont donc soupçonnées de pouvoir agir à faible dose. Dans une revue des connaissances sur les mécanismes d'actions des perturbateurs endocriniens œstrogéno-actif, Welshons *et al* concluent que l'approche à seuil de dose n'est pas adaptée. Ils interviennent dans un processus physiologique déjà au-dessus du seuil en raison d'une production endogène. Ils font remarquer graphiquement, que l'extrapolation linéaire sous-estime la vraie relation dose réponse. Dans certains cas, les effets

---

<sup>2</sup> A partir des années 1940 le diéthylstilbestrol (DES) était prescrit aux femmes qui subissaient des avortements spontanés à répétition ou des accouchements prématurés. Même si l'on trouva que les femmes enceintes auxquelles on donnait le DES avaient la même proportion de troubles que le groupe témoin, ce médicament continua à être promu, commercialisé et prescrit à grande échelle.

Dans les décennies qui ont suivi, un certain nombre d'anomalies ont été rapportées chez les enfants nés de mères ayant pris du DES pendant leur grossesse : chez les filles, dès la puberté, ont été rapportées des malformations génitales plus ou moins typiques, des risques augmentés de cancer du vagin et de l'utérus (adénocarcinome à cellules claires), et de nombreux cas de stérilité ; chez les garçons, les effets sont moins visibles, mais il a été rapporté des cas de sténose de l'urètre, des kystes de l'épididyme, des malformations de l'urètre (hypospadias), des testicules non descendus (cryptorchidie), et des cas d'hypotrophie testiculaire ainsi qu'une diminution de la qualité du sperme (oligospermie). En 1971, la FDA interdit la prescription de ce médicament chez les femmes enceintes. Il a ensuite été interdit en 1975 par la Belgique, en 1976 par le Canada, en 1977 par la France, l'Allemagne, l'Autriche et les Pays-Bas... Mais le mal était fait, et une génération d'enfants exposés au DES *in utero* est née entre 1940 et 1980. L'âge de procréer, pour ces enfants, se situe en majeure partie entre 1975 et 2015 : les problèmes génitaux ainsi que les problèmes de stérilité posés par ces enfants devenus adultes représentent un authentique problème de santé publique. Dans les années 2000-2010, les données sur la troisième génération humaine commencent à être assez nombreuses pour produire des résultats d'étude statistiquement significatifs.

L'augmentation du nombre d'*hypospadias* (ouverture de l'orifice urinaire sous la verge et non à l'extrémité) est plus fréquente chez les « petits-fils DES » nés de femmes exposées au DES *in utero*, fait confirmé par au moins 5 études depuis 2002.

Une étude néerlandaise de 2007 a trouvé pour les petits-enfants un risque accru d'une malformation grave de l'œsophage : l'atrésie de l'œsophage, éventuellement accompagnée d'une fistule trachéo-œsophagienne (TEF), maladies normalement très rares (touchant environ 0,03% des nouveau-nés pour l'atrésie). Ce risque n'a pas été détecté dans une étude aux États-Unis mais a été confirmé par une étude française de 2014 avec « une augmentation du nombre d'atrésies de l'œsophage : 14 cas signalés et aucun dans le groupe témoin ».

Des données publiées en 2010 apportent également des indices de risque accru chez les filles et petites-filles de malformations cardiaques chez les petites filles et garçons, mais les auteurs restent prudents en estimant que les filles de leur population témoin pourraient avoir sous-déclaré leurs malformations cardiaques car suivies médicalement avec moins d'attention et parce que les questionnaires ne précisaient pas le type d'anomalies cardiaques en cause ou leur gravité. De plus, les dossiers pédiatriques ne signalent que les malformations décelables à la naissance, ne donnant pas accès à celles qui pourraient apparaître plus tard.

Une autre étude évoque en 2012 un risque accru de « malformations des mains ou des pieds » (mains ou pieds bots, absence de main, anomalie morphologique du carpe ou des métacarpiens, anomalie des plis palmaires). Le DES peut être source de malposition du fœtus *in utero*. Ce risque demande à être confirmé, l'étude manque de puissance statistique et les dossiers pédiatriques sont imprécis.

En novembre 2014, une étude conclut que le risque d'induction d'« anomalies génitales » à la naissance n'est pas augmenté dans la 3<sup>e</sup> génération de filles issues de « filles ou de fils DES », mais dans cette 3<sup>e</sup> génération des risques d'anomalies génitales persistent pour les garçons (hypospadias et cryptorchidie notamment). Un risque accru d'atrésie de l'œsophage existe aussi pour la 3<sup>e</sup> génération ainsi qu'une augmentation d'enfants infirmes moteurs cérébraux (IMC), qui peut être liée à un taux plus élevé de naissances prématurées. Des soupçons nécessitant des études complémentaires existent concernant l'augmentation du risque de malformations cardio-vasculaires.

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Diéthylstilbestrol>

à faibles doses peuvent être supra linéaires {Welshons, 2003}. Notons que les données utilisées concernent des résultats d'expérimentations *in vitro* sur des lignées cellulaires.

Sheehan, dans une expérience construite pour vérifier ou invalider l'hypothèse d'un seuil pour les effets de l'estradiol avec 7 groupes de doses plus un groupe témoin et environ 300 animaux/groupes, ne trouve pas de seuil pour le changement de sexe chez l'embryon de tortue (*Trachemys scripta elegans* ou tortue de Floride) {Sheehan, 1999}. Blair et al., avec l'équation Michaelis-Mentel, ne trouve pas non plus de seuil dans les 31 jeux de données (représentants 24 effets différents) extraits de 24 études expérimentales *in vivo* sur 9 perturbateurs endocriniens (TCDD, PCB, naphoxidine, oxazepan, phenylhydroxylamine, diéthylstilbestrol, endosulfan, estradiol et un mélange d'œstrogènes) {Blair, 2001 ; Sheehan, 2006}.

Le nombre de produits chimiques capables de se lier aux récepteurs œstrogéniques comme l'estradiol serait relativement important. Un test standardisé d'affinité compétitive avec l'estradiol sur les récepteurs œstrogènes (ER), utilisant des extraits du tissu utérin de rates ovariectomisées, a été réalisé sur 188 produits chimiques d'origines diverses (œstrogènes stéroïdiens ou de synthèses, anti œstrogènes, autres stéroïdes divers, alkyl phénols, dérivées diphenyle (dont le BPA), composés organochlorés, pesticides, conservateurs alkylhydroxybenzoate (Parabène), phtalates, benzophénone et d'autres produits chimiques). Quatre-vingt-huit produits ne montrent aucune affinité compétitive (8 phtalates sur 8 testés, 19 sur 20 pesticides, 9 sur 11 stéroïdes divers, 5 sur 6 DDT, 3 sur 9 PCB, etc.). Tous les autres sont compétitifs avec des taux relatifs à l'estradiol variant de 400 % à 0,001 %. Les composés plus puissants que l'estradiol sont : Diethylstilbestrol (400 %) Meso-hexestrol (300 %), Ethinyl estradiol (200 %), 4-Hydroxytamoxifen (175 %) {Blair, 2000}. Le même test, appliqué à 41 phytoœstrogènes (15 flavones, 10 falvanones, 9 isoflavones, 5 chalcones, 2 coumarins) et 5 mycoœstrogènes a identifié 24 phytoœstrogènes sur 41 et les 5 mycoœstrogènes comme compétitifs de l'estradiol {Branham, 2002}. Une analyse QSAR<sup>3</sup> basée sur 4 descripteurs de la structure moléculaire (en plus de l'index phénolique) : l'hydrophobicité (log*P*), Jurs-PNSA-2 et Jurs-RPCS (caractérisent les surfaces à charges positives sur la molécule) et la fraction Fantôme-XY (descripteur géométrique lié à la largeur d'une molécule) a été appliquée à plus de 400 produits chimiques dont le taux d'affinité compétitive avec

---

<sup>3</sup> *Quantitative structure-activity relationship*

l'estradiol est connu, le test s'avère très spécifique (pas de faux négatif) {Hong, 2001}. Enfin, un dépistage robotisé basé sur la structure et les propriétés chimiques des molécules a été appliqué à 58 000 produits chimiques. On trouve que 12 % d'entre eux (n=6 903) auraient une affinité compétitive avec l'estradiol. Le dépistage est basé sur deux filtres initiaux : le poids molaire (rejet :  $< 94$  ou  $> 1\ 000$ ) et l'existence d'au moins un cycle aromatique, puis la recherche de l'une ou l'autre de ces trois formes structurales : celle du Diethylstilbestrol ou des stéroïdes ou la présence d'un cycle phénolique {Shi, 2002}.

A la demande du National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) et de l'agence nord-américaine de protection de l'environnement (Environmental Protection Agency, US-EPA) un groupe d'expert a été réuni pour examiner les effets des faibles doses de perturbateurs endocriniens {Haseman, 2001}. Seuls 38 études ont pu être examinées avec suffisamment d'attention en raison de contraintes temporelles. La forme des courbes doses réponses n'est pas généralisée et varie selon l'effet considéré et le régime d'exposition. Ces formes peuvent être : linéaires, à seuil (en forme de crosse de hockey) ou non monotones (en forme de U ou de U inversé). Le groupe chargé d'expertiser les aspects analytiques et statistiques relève des faiblesses dans différents domaines non spécifiques à l'étude toxicologique des perturbateurs endocriniens qui limitent la portée des résultats: la puissance des études, leur non réplication, le choix ou l'usage de tests statistiques inappropriés, l'absence d'examens en aveugle (notamment pour les groupes témoins), l'utilisation de groupes témoins sans le média d'administration, l'absence de contrôles qualité des données (valeurs aberrantes inexplicables), etc. La conclusion de cette expertise collective est une nécessaire révision des procédures classiques en toxicologie de la reproduction et du développement pour le cas particulier des perturbations endocriniennes {Melnick, 2002}.

Le débat sur les effets à faible dose des perturbateurs endocriniens est régulièrement relancé à l'occasion de publications scientifiques {Vandenberg, 2012 ; Rhomberg, 2012a}, ou d'autres travaux {Kortenkamp, 2011 ; Rhomberg, 2012b ; JRC, 2012}. Ce débat est tellement exacerbé qu'en 2013 un groupe de scientifiques violemment opposés au principe des effets toxiques aux faibles doses a fait suspendre la publication d'un document cadre de la commission européenne visant à réguler la mise sur le marché des perturbateurs endocriniens {Dietrich, 2013}.

Plus généralement, depuis le début des années 2000 des conférences sur l'état des connaissances des effets des substances chimiques à faible dose sont régulièrement organisées, sans qu'une position unifiée sur les relations doses réponses n'ait pu faire l'objet d'un consensus. Il semble que l'étude au cas par cas de chaque substance et de chacun de ces effets soit finalement la seule règle acceptable {White, 2009 ; Munn, 2013}.

En résumé, les fondements scientifiques de la théorie d'une relation dose-réponse sans seuil linéaire à faible dose pour les cancérigènes mutagènes ne reposent pas sur le fait que le processus physiopathologique à l'œuvre possède une nature linéaire sans seuil mais plutôt sur le fait qu'il se produit dans un organisme où des processus similaires ou préparatoires sont déjà à l'œuvre. Ces événements préalables peuvent être génétiques (mutations) ou épigénétique (programmation). Dans l'optique de modéliser une fonction exposition-réponse il est donc fondamental d'examiner les connaissances sur le mode d'action pour tenter de déterminer : i) ses liens ou ses similitudes avec des pathologies humaines, ii) l'existence d'autres toxiques ayant le même mode d'action.

### **1.2.2. Avec seuil**

L'existence théorique d'un seuil de dose pour les effets des substances chimiques est un paradigme toxicologique datant des années 1960 {Barton, 1998}. Il a été introduit comme postulat dans ce qui deviendra le document de référence pour l'évaluation des risques des substances chimiques publié en 1983 par l'Académie Nationale des Sciences nord-américaine *“Risk assessment in the Federal Government : Managing the process”* {NRC, 1983}. La même démarche est ensuite promue par le Programme International de Sécurité des Produits Chimiques sous l'égide de l'OMS {IPCS, 1994} et admise par la majorité des agences nationales de sécurité sanitaire.

Il est assez largement admis dans la communauté scientifique, notamment toxicologique, qu'il existe des processus de détoxification, de réparation, ou de compensation qui permettent à l'organisme de maintenir l'homéostasie face à une agression de faible ampleur. Il serait difficile de dresser ici une liste exhaustive de tous les processus existants au niveau des cellules, des tissus ou des organes. Un registre de toxicité où l'existence d'un seuil est

communément admis est la cytotoxicité. Cependant, le paradigme toxicologie du maintien de l'homéostasie est principalement vérifié pour les organismes arrivés à maturité et sains. Chez l'homme, le développement se poursuit pendant plusieurs années après la naissance. Les populations humaines comprennent une proportion non négligeable de personnes malades ou atteintes de troubles chroniques. Ces deux situations (organismes immatures et/ou malades) peuvent engendrer une défaillance des processus censés maintenir l'homéostasie. De plus, pendant l'organogénèse, période initiale du développement fœtal, se produisent des événements qui n'auront plus jamais lieu ensuite comme par exemple la différenciation des populations cellulaires. Ces processus peuvent être perturbés par la présence d'agent chimique {Birnbaum, 2015}. C'est ainsi que d'infimes perturbations d'équilibres complexes<sup>4</sup> pourraient engendrer des conséquences graves et/ou irréversibles.

Des études récentes chez l'homme ont pu montrer l'absence de seuil pour certains effets comme par exemple la neurotoxicité développementale du plomb {WHO, 2010 ; Crump, 2013} et du mercure {Axelrad, 2007}, ou encore les effets cardiovasculaires et respiratoires des principaux polluants de l'air des villes, (particule en suspension, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>,...) {WHO, 2005}. Dans le cas du plomb les effets semblent même supérieurs à faible dose qu'à forte dose {Crump, 2013}. Les raisons peuvent être soit un mécanisme d'action toxique linéaire à faible dose (comme c'est probablement le cas pour la neurotoxicité développementale du mercure) soit une variabilité importante de la vulnérabilité ou de la sensibilité des individus composant la population exposée (cas de la pollution de l'air) {Hattis, 2001}. La variabilité de la réponse humaine aux xénobiotiques est gouvernée par de nombreux facteurs comme : les maladies prédisposant ou interférant avec le mécanisme d'action {Crump, 1976 ; Lutz, 1990}, un bruit de fond d'exposition non négligeable, des expositions multiples et conjointes, un polymorphisme génétique, etc. Cette variabilité humaine peut tout aussi bien concerner les effets dits déterministes {Hattis, 1996 ; Hattis, 1997 ; Renwick, 1998 ; Burin, 1999 ; Hattis, 1999a ; Hattis, 1999b ; Dourson, 2002 ; Crump, 2010-a ; Schwartz, 2011-a ; Schwartz, 2011-b}, que les effets cancérogènes {Lutz, 2001 ; Hattis, 2004 ; Hattis, 2005 ; Finkel, 2014}.

---

<sup>4</sup> Le terme « équilibre complexe » fait référence aux systèmes qui fonctionnent principalement par déséquilibre / ré équilibre comme par exemple : le système endocrinien, le système immunitaire, les communications dans le système nerveux. Cette capacité à fonctionner en déséquilibre plus ou moins permanent répond aux besoins adaptatifs. Elle est donc tout à la fois une force et une faiblesse de l'organisme.

Le fait que la susceptibilité individuelle puisse être très variable, influence également la forme de la relation dose réponse. Dans l'approche du seuil de dose on utilise généralement par défaut un facteur allant de 1 à 10 pour rendre compte des variations de sensibilité dans l'espèce humaine {IPCS, 1994 ; Pohl, 1995 ; US-EPA, 2002}. Les guides plus récents et plus sophistiqués pour tenir compte de la variabilité intra et inter espèces ne conduisent pas forcément à des facteurs d'incertitudes plus larges {WHO, 2005-b}. Quoi qu'il en soit, cela revient à faire l'hypothèse que la dose produisant un effet chez l'individu le plus sensible peut-être au maximum jusqu'à dix fois plus petite que celle qui ne produit pas d'effet chez l'individu « moyennement » sensible.

Outre le cas des individus plus sensibles à causes de maladies chroniques, à cause de faiblesses dues à l'âge ou simplement immatures (jeune enfants), certains facteurs diversement distribués dans les populations « saines » peuvent provoquer une grande variabilité de la réponse. Par exemple, le polymorphisme génétique d'enzymes impliqués dans la détoxification par oxydation (cytochrome P450 2D6, CYP2E1) par conjugaison (glutathion transférase GST, le N-acétyltransférase NAT), par hydrolyse (paroxonases-1 PON1) ou par déshydrogénase (aldéhydes déshydrogénase ALDH2), peut générer une variation de la sensibilité dans une gamme de facteurs allant de 2 à 1 025 {Ginsberg, 2009a ; Ginsberg, 2009b ; Ginsberg, 2009c}. Une analyse détaillée des données de toxicocinétique concernant plusieurs centaines de substances médicamenteuses a montré que le facteur 10 sous-estime cette variabilité chez le nouveau-né, l'enfant, l'adulte sain et la personne âgée aussi bien au niveau du métabolisme hépatique que de l'élimination rénale {Dorne, 2007}. Le polymorphisme génétique peut selon les cas accroître ou réduire la sensibilité individuelle, notamment dans le cas des effets cancérogènes {He, 2012}.

Le polymorphisme génétique n'est pas le seul facteur pouvant modifier la relation dose-réponse à faible dose. Les conséquences de certaines perturbations du système endocrinien peuvent être très variables selon la fenêtre d'exposition {Prins, 2015}. Par exemple, un niveau d'exposition aux phtalates sans effet significatif chez une femme peut avoir des conséquences graves voire irréversibles pour l'enfant (précocité de la puberté chez les filles et hypospadias ou cryptorchidie voire altération de la fertilité chez les garçons) si l'exposition a lieu *in utero*. De plus, ces effets peuvent se transmettre aux générations suivantes sans nouvelles expositions comme dans le cas du bisphénol A, produit chimique beaucoup plus faiblement œstrogénique que le diéthylstilbestrol, mais faisant partie des plus fabriqués dans le monde (3

millions de tonnes par ans) {Soto, 2013}. Des effets épigénétiques (sans modification du génome) trans-générationnels ont également été démontrés chez l'animal exposé *in utero* (génération 0) à la 2,3,7,8-TCDD<sup>5</sup> jusqu'à la troisième génération : maladies rénales chez les mâles, anomalies de la puberté, ovaires polykystiques et perte de follicules primordiaux chez les femelles {Manikkam, 2012}. Chez l'homme des perturbations dans l'organogénèse liées à l'exposition aux dioxines ont été observées {Alaluusua, 2004}.

Par ailleurs, les méthodes officielles utilisées pour définir le seuil de dose<sup>6</sup> en dessous duquel une substance n'a pas d'effet « significatif » sur la santé humaine font l'objet de critiques fondées connues depuis longtemps {Crump, 1984 ; Gaylor, 1992 ; Allen, 1994 ; Baird, 1996}, notamment :

1. les NOAEL ne représentent pas correctement la relation dose-réponse car ils dérivent d'un seul point expérimental,
2. le taux d'incidence (la « réponse ») varie considérablement d'un LOAEL à l'autre,
3. en tant que point unique le NOAEL est fortement dépendant du plan expérimental de l'étude princeps (nombre de doses testées, écart entre les doses)
4. un NOAEL pourrait devenir un LOAEL dans une étude utilisant plus d'animaux par groupe,
5. un jugement d'expert est souvent nécessaire pour définir le niveau de réponse qu'il faut considérer comme « adverse » (une diminution du poids corporel de 2 % est-elle un NOAEL ou un LOAEL ?).

Par ailleurs, les souris utilisées pour tester les effets toxiques des produits chimiques sont des souches consanguines (“inbred strain”) qui ont tendance à réagir de façons similaires aux toxiques testés. Cela présente l'avantage de réduire le nombre d'animaux nécessaires par groupe pour une puissance statistique conservée. En revanche l'uniformité génétique peut conduire à des résultats faussement négatifs ou bien tellement spécifiques de la souche testée qu'ils sont peu pertinents pour l'homme {Schmidt, 2015}. Avec une population de souris d'origine mélangée (“diversity outbred”) on a montré que la plus petite dose aigüe de benzène

---

<sup>5</sup> 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-*p*-dioxine surnommé la dioxine de Seveso

<sup>6</sup> Ces seuils de dose sont couramment appelés NOAEL (No Observed Adverse Effect Level). Lorsque toutes les doses expérimentées ont produit l'effet alors on utilise la dénomination LOAEL (Lowest Observable Adverse Effect Level). Autrement dit le LOAEL est le niveau de dose juste au-dessus de celui du NOAEL.

provoquant des dommages chromosomiques est dix fois inférieure à celle obtenue avec des souris consanguines (B6C3F1) {French, 2015}. Une distorsion similaire est connue dans les études épidémiologiques basées sur les cohortes de travailleurs qui fournissent parfois des excès de risques moins importants que ceux obtenus en population générale. Là encore l'exemple du benzène est illustratif {Barregard, 2009}.

Sans compter les tentatives maladroites de montrer un seuil à un niveau de dose ou il n'existe aucune donnée {Crump, 2003}, il faut aussi rappeler que les sciences basées sur les statistiques ne peuvent pas démontrer l'hypothèse nulle. Ainsi il n'est pas possible de prouver qu'une relation dose réponse possède un seuil de dose, on trouvera toujours un modèle mathématique sans seuil qui s'adaptera au jeu de données considéré comme montrant l'existence d'un seuil {Crump, 2014}.

Un groupe d'experts réunis en 2007, à l'initiative de l'agence américaine de protection de l'environnement (US-EPA) et de l'institut Johns Hopkins Risk Science and Policy, a conclu qu'il serait préférable de développer des fonctions expositions-réponses (FER) de type linéaire sans seuil pour les effets toxiques non cancérigènes sauf dans le cas où une explication mécanistique supporterait l'existence d'un seuil y compris en cas de co-exposition et d'état de santé défavorable {White, 2009 ; Rhomberg, 2009 ; Burke, 2009}. Ces positions, en rupture avec le postula du seuil, méritent des vérifications et des travaux de recherches spécifiques et approfondis, point sur lequel les auteurs ont insisté. Un auteur s'est radicalement opposé aux conclusions de ce groupe de travail {Rhomberg, 2009}, sur des arguments qui ne sont pas tous recevables {Burke, 2009}.

Encore plus récemment, le « Silver book » du National Research Council publié en 2009 {NRC, 2009}, plaide pour une uniformisation des FER, utilisées en évaluation des risques dans la gamme des faibles doses, quel que soit le type d'effet : cancérigène mutagène, cancérigène épi génétique, non cancérigène. Il préconise, par défaut c'est-à-dire lorsque l'existence d'un seuil n'est pas démontrée, l'élaboration de FER linéaire sans seuil aux faibles doses en vérifiant au préalable :

1. la similitude du mode d'action avec celui d'une pathologie humaine,
2. l'existence d'une exposition de fond à la substance ou à d'autres substances ayant le même mode d'action.



### 3. l'existence d'une grande variation dans la vulnérabilité des individus à ce mode d'action

Le mode d'action est un terme défini par l'US-EPA en 2005 comme : « *la séquence des événements et processus clés commençant par l'interaction de l'agent avec une cellule générant des changements anatomiques ou opérationnels et résultant en un effet néfaste pour la santé de l'individu* » {US-EPA, 2005d}. L'ensemble de la chaîne de causalité n'est que très exceptionnellement connu. Aussi, il est maintenant admis, notamment dans le cas de l'évaluation des mélanges de polluants, que si l'ensemble du processus n'est pas connu on peut utiliser la cible organique ou fonctionnelle de chaque polluant comme indicateur du mode d'action {Kortenkamp, 2007}.

Au total, si l'existence théorique d'un seuil de toxicité est acceptable, aussi bien d'ailleurs pour des effets mutagènes que pour des effets non mutagènes, on peut dire que la généralisation de cette théorie en postulat pose plus de problème qu'elle n'est capable d'en résoudre. Indépendamment des faiblesses des méthodes utilisées pour établir les valeurs seuils on voit que l'efficacité opérationnelle de ce postulat réside uniquement dans la prévention primaire c'est-à-dire avant que l'exposition ait lieu.

#### 1.2.3. Hormésis

La première occurrence du terme hormésis sous Medline date de 1947. L'étude rapporte les effets de la pénicilline sur *Eberthella Typhosa* {Randall, 1947}. Le taux de décès des souris infectées par *E. Typhosa* augmente, par rapport au groupe témoin, chez les souris recevant 5, 10 ou 20 unités de pénicilline puis il commence à décroître au-dessus 50 unités (courbe dose réponse en forme U pour la survie des souris, et en forme de U inversé pour la survie d'*E. Typhosa*). Chez *E. Typhosa* la pénicilline aurait donc un effet stimulant à faible dose puis inhibant à forte dose. La première description du phénomène semble toutefois remonter à 1888 avec la publication d'une étude montrant un effet stimulant du mercure à faible dose sur la capacité de fermentation des levures suivi d'une abolition de cette capacité avec de plus forte dose {Conolly, 2004}. On propose aussi l'année 1854, date à laquelle Virchow avait observé l'augmentation posthume du battement des « cils » de la trachée par le sodium et

l'hydroxyde de potassium à faibles concentrations et une diminution dose dépendante du battement jusqu'à l'arrêter à forte concentration {Henschler, 2006}.

L'hormésis est défini comme un phénomène de stimulation à faible dose et d'inhibition à forte dose {Calabrese, 2003b}. Stimulation et inhibition peuvent être indifféremment bénéfiques ou non. Le phénomène est expliqué de la façon suivante : l'hormésis serait une réponse adaptative caractérisée par une fonction dose réponse biphasique généralement équilibrée dans les deux sens, faisant suite à l'induction directe ou résultant de processus biologiques de compensation face à une perturbation initiale de l'homéostasie {Calabrese, 2002}. Graphiquement une relation dose réponse de type hormétique peut prendre la forme d'un « U » d'un « U inversé » ou d'un « J » {Calabrese, 2003b ; Calabrese, 2005b}. Le fait que la stimulation initiale (première partie de la courbe dose réponse) soit un bénéfice sanitaire a été découplé de la définition de l'hormésis {Calabrese, 2002}. Par exemple, une faible dose (inférieure à la dose thérapeutique) d'un agent anticancérigène stimulant la prolifération cellulaire dans la tumeur ne peut pas être considérée comme un bénéfice sanitaire {Calabrese, 2005a}. Il en va de même pour la stimulation de *E. Typhosa* par la pénicilline qui a pour conséquence d'augmenter la mortalité des souris infectées.

L'accumulation de résultats expérimentaux chez l'animal cohérent avec la définition de l'hormésis démontrerait son caractère universel. En 2001, Calabrese trouve 86 études toxicologiques sur 20 285 (0,4 %) satisfaisant les conditions pour tester l'hypothèse d'hormésis : un NOAEL bien défini, deux doses testées sont en dessous ou égales au NOAEL, le protocole d'étude permet la recherche d'effets bénéfiques et d'effets néfastes. Dans ces 86 études, 245 doses sont situées sous le NOAEL, parmi lesquels 19,5 % sont significativement différentes du NOAEL et du groupe témoin, 80 ne diffèrent pas du groupe témoin et 0,6 % sont des faux positifs {Calabrese, 2001d}. En réponse aux critiques de Crump {Crump, 2001}, les auteurs concluent que les relations doses réponses statistiquement cohérentes avec le concept d'hormésis (19,5 %) sont 32 fois plus fréquentes que les faux positifs ce qui invalide l'explication selon laquelle l'hormésis serait un artefact dû à des protocoles d'études défectueux, au hasard ou à la variabilité du vivant {Calabrese, 2001b} mais un phénomène dominant en toxicologie comme en pharmacologie. Calabrese observe des résultats compatibles avec la définition de l'hormésis pour : la migration cellulaire et la chimio taxie {Calabrese, 2001e}, l'apoptose {Calabrese, 2001f}, les androgènes {Calabrese, 2001g}, la sérotonine {Calabrese, 2001h}, la dopamine {Calabrese, 2001i}, l'adénosine {Calabrese,

2001j}, les opiacés {Calabrese, 2001k}, les prostaglandines {Calabrese, 2001l}, l'oxyde d'azote {Calabrese, 2001m}, les substances œstrogéniques {Calabrese, 2001n}, des inorganiques {Calabrese, 2003c}, divers toxiques étudiés par le NTP {Calabrese, 2003d}, les peptides {Calabrese, 2003e}, l'éthanol {Calabrese, 2003f}, les médicaments anticancérigènes {Calabrese, 2003g; Calabrese, 2005a}. L'accumulation systématique des données expérimentales compatibles avec l'existence d'une stimulation bénéfique à faible dose fait l'objet d'une nouvelle publication en 2005 {Calabrese, 2005b} puis en 2011 {Calabrese, 2011a}. En 2011, Calabrese présente une base d'environ 8 000 relations doses réponses qui seraient cohérentes avec le phénomène d'hormésis.

L'existence de réponses biphasiques dans les résultats d'expérimentations humaines publiées entre 1965 et 2003 a été recherchée systématiquement par Iavicoli {Iavicoli, 2006}. Il n'utilise pas le terme d'hormésis parce que les critères de Calabrese ne peuvent s'appliquer aux études chez l'homme. Les études retenues portaient exclusivement sur l'exposition respiratoire en chambre contrôlée aux composés organiques volatils des familles chimiques suivantes : hydrocarbures, esters, alcools, cétones, éthers, glycoethers, hydrocarbures halogénés, et sulfure de carbone. Sur les 206 études trouvées, seules 29 correspondaient au critère d'inclusion (au moins trois doses testées). Aucune réponse biphasique n'a pu être détectée.

L'hormésis a été recherché également dans les études épidémiologiques. Une étude cas témoins en population générale (110 cas et 227 témoins) analyse le risque de sarcome des tissus mous en relation avec l'exposition aux dioxines/furanes et PCB dioxine like {Tuomisto, 2004 ; Tuomisto, 2005}. L'exposition est caractérisée par la teneur en dioxines (17 congénères PCDD/F et 3 PCB) dans la graisse sous cutanée ce qui impose des témoins opérés (appendicite). Les odds ratios inter septiles diminueraient avec l'augmentation de l'exposition. Seul les OR du deuxième et du sixième septile sont statistiquement différents du premier et seul le deuxième OR est inférieur à 1. La prise en compte des facteurs de confusion, ainsi qu'une stratification par types de sarcomes et par âges ne changent pas les résultats bruts {Tuomisto, 2004}. Les résultats de 3 expérimentations animales, montrant une courbe en forme de J, sont juxtaposés aux résultats de l'étude cas témoins {Tuomisto, 2005}. Les résultats de l'étude cas témoins occupent uniquement la partie descendante de la boucle basse du « J ». Cette comparaison graphique est finalement la seule preuve d'hormésis. Pourtant les résultats expérimentaux concernent des hépato carcinomes et non des sarcomes

des tissus mous. Chez l'animal, le risque augmente à partir d'une exposition de l'ordre de 250 à 500 ng-TEq/kg<sub>graisse</sub>. Niveau qui n'est pas atteint dans l'étude épidémiologique. Analysés avec attention les résultats de l'étude cas-témoins n'apportent pas la preuve d'un phénomène d'hormésis chez l'humain. Si le phénomène d'hormésis était «universel» alors les autres effets néfastes des dioxines comme : Lymphomes non hodgkinien, retard de croissance, mutations, malformations squelettiques, altérations neurocomportementales, perturbations endocriniennes, seraient soumis au même phénomène, ce qui n'a pas été démontré. Une des études expérimentales animales dont les résultats sont présentés dans l'article de Tuomisto donne aussi des résultats pour les cancers du foie et du pancréas. Seule la relation dose réponse pour l'hépatocarcinome chez la femelle est compatible avec un phénomène d'hormésis. Les relations doses réponses des hépatocarcinomes chez le mâle et des lymphomes non hodgkiniens dans les deux sexes, ne correspondent pas à l'hormésis {Borak, 2005}. Notons d'ailleurs que ces résultats concernent uniquement la 2,3,7,8-TCDD et non pas le mélange des 17 dioxines/furannes et autres PCB dioxines like. Au total, il n'y a donc aucune similarité entre tous les résultats d'études, présentés comme concordants et prouvant l'existence d'un phénomène d'hormésis.

L'hormésis résulterait des processus d'adaptation des organismes vivants en rapport avec la théorie de l'évolution<sup>7</sup> {Calabrese, 2001a}. Le mécanisme conférant une portée universelle à l'hormésis serait de type adaptatif, c'est-à-dire une surcompensation de l'organisme en réaction à une agression de faible intensité. En suractivant les mécanismes de défense contre une agression (physique, chimique ou biologique) de faible ampleur, l'organisme répare les dommages initiaux et protège contre une agression ultérieure ou répare les dommages causés par d'autres agressions.

L'un des domaines où cette forme d'adaptation est le plus souvent rapportée concerne le vieillissement. La restriction calorique (RC) accroît la durée de vie dans pratiquement l'ensemble du monde animal. Elle module également les altérations physiologiques ainsi qu'elle retarde ou ralentit la progression de maladies liées à l'âge {Masoro, 2007}. L'hypothèse est qu'un stress modéré entraînerait l'organisme à résister ultérieurement à d'autres stress plus forts. La RC peut augmenter la transcription du gène HSP70 en altérant le

---

<sup>7</sup> Selon Chapman, le fondement évolutionniste de l'hormésis serait plus en rapport avec la théorie Lamarckienne (la fonction crée l'organe) que Darwinienne (la sélection naturelle garde les organismes les plus performants) [Chapman, 2002].

facteur de transcription HSF1. D'autre mode d'action de la RC sont évoqués comme : i) l'augmentation des processus de réparation de l'ADN, ii) l'élévation du pic plasmatique de la corticostérone. Il est également signalé que les glucocorticoïdes (stéroïdes surrénales sécrétées au cours du stress) sont bien connus pour leurs effets neurotoxiques en rapport avec les processus de vieillissement (perturbation de la plasticité synaptique, atrophie dendritiques, capacité de survie des neurones compromises voire, à l'extrême, la mort des neurones) {Sapolsky, 1999}. Selon Masoro, cela n'empêche pas que l'élévation du pic journalier de corticostéroïdes chez le rat sous RC soit un mode d'action car à toutes situations données correspond un niveau optimum de chaque hormone et que toute élévation ou diminution du niveau par rapport à l'optimum a des conséquences négatives {Masoro, 2007}. Masoro conclut qu'il existe deux phénomènes majeurs et concomitants qui expliqueraient l'effet bénéfique de la restriction calorique sur la longévité : i) l'hormésis, ii) la diminution du taux de production endogène d'espèces réactives d'oxygène. En dépit de l'abondance des preuves avancées l'auteur recommande tout de même la mise en œuvre d'études spécifiques pour vérifier ces hypothèses avec un protocole d'étude permettant la réfutation de l'hormésis {Masoro, 2007}.

En gériatrie, l'allongement de la durée de vie engendré par une restriction calorique, une activité physique régulière ou d'autres stress de faible intensité n'est pas contesté. C'est l'explication biologique de ce processus qui pose problème. Selon Blagosklonny, le vieillissement résulterait d'une sur activation des voies de signalisation transcriptionnelles dont la voie mTOR (Target of Rapamycin) semble prépondérante {Blagosklonny, 2011}. Cette voie de signalisation est activée par l'insuline, les facteurs de croissance et les nutriments. Elle stimule la synthèse des protéines, l'activité ribosomale, la croissance cellulaire, inhibe l'autophagie et accentue la résistance à l'insuline. Dans les cellules actives, l'augmentation de la masse cellulaire (croissance) est équilibrée par la division, dans les cellules moins actives l'équilibre est réalisé par sénescence. La voie de signalisation mTOR est inhibée par la restriction calorique (diminution de l'insuline), le resvératrol, la rapamycin, les agents activant la voie de signalisation p53 et en partie l'activité physique. En inhibant la voie mTOR, ces agents ralentissent la prolifération et la sénescence cellulaire, c'est pourquoi ils prolongent la durée de vie de l'organisme. Cette explication est compatible avec l'existence du phénomène d'hormésis tout en invalidant son caractère universel. L'auteur met d'abord en lumière un paradoxe : si le processus de vieillissement est causé par l'accumulation de dommages cellulaires alors tous dommages cellulaires, y compris de faible intensité, participent au vieillissement. L'explication souvent avancée est qu'en sur activant

les mécanismes de réparation l'hormésis diminue les dommages initiaux plus d'autres en cours ou à venir. Les mécanismes de réparation étant énergivore se pose alors la question de savoir comment restriction calorique et sur compensation des dommages peuvent-êtré associés ? Dans le cas de l'allongement de la durée de vie par une activité physique régulière on explique que l'augmentation légère des dommages oxydatifs (production de ROS) induit une meilleure capacité de l'organisme à réparer ces dommages. En fait, l'auteur remet en cause le paradigme du vieillissement causé par l'accumulation de dommages cellulaires. Il semblerait que la production de ROS ne réduit pas la durée de vie mais l'augmenterait via l'induction d'une cascade d'effets divers {Ristow, 2011a ; Ristow, 2011b ; Schulz, 2007 ; Tapia, 2006; Yang, 2010; Lopez-Torres, 2008}. Les dommages oxydatifs à l'ADN ne sont pas en cause dans le processus de vieillissement puisque la RC chez la drosophile allonge sa durée de vie sans qu'une diminution du taux de mutation spontanée soit observée avec l'âge {Edman, 2009}.

Ce n'est pas tant l'existence dans certains cas de l'hormésis qui est mise en cause mais sa généralisation dans le monde du vivant à tous les niveaux d'organisation et son utilisation pratique pour évaluer les risques humains {Crump, 2001 ; Haseman, 2001 ; Conolly, 2004 ; Mushak, 2007 ; Mushak, 2009 ; Mushak, 2010 ; Thayer, 2005}.

D'abord, aucune explication d'un mécanisme d'induction directe n'a jamais pu être fournie {Mushak, 2007}. Si le mécanisme indirect expliquant l'hormésis était une surcompensation induite par une perturbation initiale de l'homéostasie il y aurait donc une période pendant laquelle l'homéostasie est perturbée. Doit-on comprendre qu'une toxicité significative précède l'hormésis ? Il n'y a aucune preuve empirique ou conceptuelle permettant d'affirmer que la perturbation initiale de l'homéostasie doit être considérée sans signification toxicologique. Au contraire, si l'hormésis est un phénomène adaptatif généralisé protégeant l'ensemble des organismes vivants il ne devrait pas se déclencher pour des perturbations insignifiantes. Pour accepter l'hormésis comme un phénomène généralisé il faut donc aussi accepter qu'avant l'hormésis il existe un événement toxique permettant de déclencher le phénomène. De plus, rien ne permet d'affirmer que la toxicité pré hormétique est transitoire {Mushak, 2007 ; 2009}.

Calabrese indique que la stimulation (partie initiale de la courbe marquant la réponse adaptative) est typiquement de l'ordre de 30 à 60 % supérieure à celle des groupes témoins

{Calabrese, 2011b}. Pour d'autres, la convergence quantitative des résultats est plutôt embarrassante parce qu'elle soulève la question de savoir pourquoi un phénomène de conservation fortement efficace supposerait un effort métabolique constant quelle que soit la force de l'agression ? {Mushak, 2007} Les relations doses réponses non monotones (caractéristiques de l'hormésis) pourraient s'expliquer par la concomitance de processus biochimiques différents qui individuellement sont monotones ou postulés comme monotones {Conolly, 2004}. En accord avec cette explication Kitchin souligne alors que cela s'oppose à toute explication mécaniciste unique de l'hormésis {Kitchin, 2005}. D'autres problèmes sont identifiés : (a) une fréquence inconnue; (b) l'absence de répétabilité (observations fortuites ?); (c) l'existence de courbes dose réponse non hormétique; (d) le problème d'une hypothèse a posteriori plutôt que la mise à l'épreuve d'une hypothèse a priori; (e) la question des faux positifs dans les jeux de données; (f) dans certains cas une réponse biphasique intègre plusieurs mécanismes certains avantageux d'autres toxiques {Kitchin, 2005}. Deux points fondamentaux doivent être réglés avant d'accepter l'hormésis comme phénomène général : démontrer qu'un seul et même mécanisme explique à la fois la partie bénéfique et la partie toxique de la courbe hormétique (biphasique), démontrer que l'hormésis n'est pas la somme de plusieurs mécanismes dont les effets s'opposent partiellement lorsqu'ils surviennent concomitamment {Kitchin, 2002}. En effet, si l'hormésis n'est pas le résultat d'un mécanisme unique, alors la possibilité que le phénomène se reproduise à l'identique chez tous les individus est contredite par la variabilité des capacités de chaque organisme à produire dans les mêmes proportions l'ensemble des réponses nécessaires à l'observation d'une courbe hormétique.

Les explications mécanicistes de l'hormésis empruntent parfois aux connaissances sur l'action des médicaments, des micro nutriments et des substances endogènes bioactives et aux connaissances sur les mécanismes de biotransformations et les interactions de certaines substances entre elles. Il n'a jamais été établi que ces emprunts sont légitimes ou logiques {Mushak, 2007}. La biotransformation métabolique des xénobiotiques n'est pas toujours protectrice. Par exemple la biométhylation de l'arsenic inorganique, qui permet une excrétion urinaire de la substance mère est maintenant connue comme une étape clé dans certains effets cancérogènes de l'arsenic. L'interaction entre cadmium et zinc en augmentant la synthèse de la métallothionéine serait hormétique. Outre la détoxification des métaux lourds, ce complexe protéique est impliqué dans la résistance à certains médicaments anti-cancéreux cliniquement importants (cis-platine, chlorambucile, melphalan) {Kelley, 1988} et produisent une

néphrotoxicité précoce sous forme de dysfonctionnements tubulaires proximaux {Mushak, 2007}. Il n'y a pas forcément de relation fonctionnelle entre le rôle essentiel (donc bénéfique) de certains éléments et leurs éventuelles toxicités {WHO, 1996}. Par exemple, la déficience en **zinc** conduit à des retards de croissance du squelette et de la maturité sexuelle, des dermatites, l'alopécie, la perte d'appétit et des changements comportementaux. Mais sa toxicité est principalement digestive, on note aussi une compétition avec le métabolisme d'autres éléments essentiels. Le rôle essentiel du **sélénium** chez les mammifères est connu depuis peu. Il participe à la formation de l'enzyme glutathion peroxydase, un des puissants antioxydants de l'organisme. Sa déficience conduit à la maladie de Keshan, cardiomyopathie du jeune enfant et de la femme en âge de procréer, endémique dans certaines régions de Chine. Le sélénium à forte dose provoque la perte de cheveux, la déformation des ongles, des lésions cutanées et une neurotoxicité (paresthésie, hémiplégie, paralysie). La déficience en **iode** augmente les risques : d'avortement, de morts nés, d'anomalies congénitales, de crétinismes neurologiques, de goitres, de perturbations neurocomportementales, de retard de croissance et augmente la susceptibilité au rayonnement ionisant. Les effets toxiques connus uniquement à très forte dose sont : la formation de goitre et un blocage partiel du transport ionique de l'iode organique. La participation des micros éléments essentiels au métabolisme humain ne peut donc pas être utilisée comme mécanisme expliquant l'hormésis des xénobiotiques puisque les effets bénéfiques ou protecteurs portent sur d'autres organes ou systèmes que leurs effets toxiques.

La définition de l'hormésis a évolué avec l'identification de nouvelles données pouvant correspondre à l'hormésis. Il est donc difficile de dire ce qui relève de l'hormésis ou pas. La fréquence des résultats compatibles avec l'hormésis dépend des critères utilisés. Calabrese retient les études avec deux doses testées inférieures ou égales au NOAEL. Si le critère retenu était 3 doses, le minimum requis dans les lignes directrices de l'OCDE pour les expérimentations animales étudiant une relation dose réponse, alors la fréquence des publications compatibles diminuerait. La littérature exploitée, par exemple sur le plomb, utilise quelque dizaines d'articles quand il en existe plusieurs milliers {Mushak, 2007}. Par ailleurs, le NOAEL étant par nature incertain, sélectionner les doses sous le NOAEL peut diminuer la spécificité et/ou la sensibilité du test (inclure des faux positifs, exclure des vrais négatifs) {Thayer, 2005}.



Si le phénomène d'hormésis était universel il s'exprimerait pour tous les effets d'un agent. Par ailleurs, l'existence de plusieurs effets toxiques peut expliquer l'apparence d'une fonction hormétique. Par exemple, la fonction dose réponse entre cadmium et incidence des cancers de la prostate chez le rongeur semble s'inverser à forte dose. Cette réponse biphasique n'est pas hormétique. Le cadmium à plus fortes doses induit des cancers des testicules avant les cancers de la prostate. Lorsque la dose augmente, la production testiculaire d'androgène diminue ce qui va modifier la courbe dose réponse du risque de cancer de la prostate {Mushak, 2007}.

Les rayonnements ionisants (RI) à faible dose auraient également des effets bénéfiques. Les résultats expérimentaux *in vitro* et *in vivo* soutenant cette affirmation ont été jugés non convaincants par les experts du comité national sur la recherche aux USA {NRC, 2006}. Une base de données contenant 800 jeux de données (jusqu'en septembre 2000) sur l'incidence des types de tumeurs spécifiques dans 262 expérimentations animales (rats, souris, chiens) sur la cancérogénicité des rayonnements ionisants (alpha, bêta et gamma) a été analysée pour y détecter des preuves d'hormésis {Crump, 2012}. Une relation dose-réponse en forme de « J » n'a été trouvée que dans quatre jeux de données issus de trois expérimentations. Trois de ces jeux de données impliquaient les mêmes animaux témoins et deux groupes de doses étaient également partagés. La forme en « J » dans le quatrième jeu de données semble résulter d'une valeur aberrante car la relation dose réponse devient monotone après exclusion de cette valeur {Crump, 2012}. En dépit de ces incertitudes, d'autres auteurs plaident carrément pour expérimenter chez l'homme le traitement des cancers du sein et de la prostate par exposition corps entier à de faibles doses de RI {Cuttler, 2003}. Liu a publié une synthèse des effets des RI à faibles doses sur le système immunitaire {Liu, 2003}. Dans certaines conditions on peut observer une stimulation (prolifération des splénocytes) chez la souris exposée à faible dose de RI (100 mGy exposition répétée à raison de 15mGy/min). Néanmoins l'effet n'est pas constant, il s'inverse entre différentes souches de souris exposées dans les mêmes conditions (souris C57BL/6 versus souris BALB/c), de même l'effet disparaît si l'on raccourci le temps d'exposition pour une dose totale inchangée (augmentation du débit de dose à 200 mGy/min) {Liu, 2003}. Liu rapporte également une décroissance de l'apoptose cellulaire dans les heures suivant une irradiation (souris corps entier ou lignée cellulaire) à 75, 50 mGy mais pas à 25 mGy. Les effets bénéfiques d'une irradiation à faible dose ne sont donc pas si clairement établis. Ils varient en fonction des espèces testées et ne concerneraient pas forcément tous les effets néfastes du rayonnement ionisant. A l'inverse des conclusions de Cuttler, d'autres auteurs apportent des résultats chez l'homme indiquant l'absence de seuil pour les effets à

faible dose des RI. Une cohorte composée de 29 873 personnes nées entre 1950 et 1960 exposées aux effluents radioactifs d'un centre d'enrichissement du plutonium le long de la rivière Techa (the Techa River Cohorte) indique un excès de risque par gray (Gy), toutes tumeurs solides de 0,92/Gy (IC<sub>95%</sub> : 0,2-1,7) et, pour les leucémies incluant ou non la classe lymphoïdes chroniques respectivement de 4,2/Gy (1,2-13) et de 6,5 (1,8-24) {Krestinina, 2005}. Une cohorte de 400 000 travailleurs du nucléaire dans 15 pays donne des résultats compatibles avec la précédente {Mushak, 2007}.

Enfin, la question du polymorphisme génétique humain dans la métabolisation des xénobiotiques et son rôle comme facteur de risques est généralement ignoré dans les discussions sur l'hormésis. Par exemple, la variabilité génétique concernant la biométhylation de l'arsenic inorganique a été documenté et reconnu comme facteur modulant sa puissance toxique notamment cancérigène {Vahter, 2000 ; Chung, 2002 ; Yu, 2003 ; Loffredo, 2003 ; Hernandez, 2008a et 2008b ; Agusa, 2009 ; Porter, 2010}. Dans une étude cas témoins en Argentine et au Chili, cherchant à identifier des marqueurs chromosomiques pouvant caractériser les tumeurs de la vessie provoquées par l'arsenic, la plupart des changements chromosomiques associés à l'exposition à l'arsenic ont été aussi associés au stade et au grade tumoral, indiquant par-là que les tumeurs de la vessie des personnes exposées à l'arsenic seraient plus agressives que celles des patients non exposés {Moore, 2002}.

Borack et Siriani ont examiné les preuves sur la relation dose réponse de quatre cancérigènes qui seraient de forme hormétique : chlorure de cadmium, rayonnement ionisant, HAP et TCDD. Dans chaque étude expérimentale où l'on trouve une courbe dose réponse qui correspondrait à l'hormésis (forme en U) on trouve aussi des résultats, sur un autre organe, pour l'autre sexe ou un autre produit chimique similaire où la forme de la courbe dose réponse n'est pas biphasique. Dans ces quatre exemples, les données ne permettent pas de déterminer si l'hormésis est une propriété du toxique, de l'organe cible ou de l'espèce testée {Borak, 2005}.

Dans le concept d'hormésis, la question de l'incertitude reste sans réponse précise. En fait aucun guide méthodologique de l'usage de l'hormésis en évaluation des risques n'existe {Mushak, 2007}. Mushack conclut son analyse critique de l'hormésis et de son éventuel usage pour évaluer les risques sanitaires en soulignant les 5 points suivants :

1. La définition, la caractérisation et la généralisation de l'hormésis restent problématiques
2. Les mécanismes proposés pour l'hormésis semblent plus conduits par la spéculation que par des preuves expérimentales spécifiques, tandis que les ressemblances avec d'autres phénomènes ne peuvent constituer une explication mécaniciste légitime.
3. Il est peu probable que l'hormésis, observé sur des effets uniques, puisse être quantitativement utile pour des toxiques aux effets multiples sur différents organes et par des mécanismes multiples.
4. Tant que l'hormésis n'aura pas été étudié rigoureusement avec des protocoles spécifiquement conçus pour la mise à l'épreuve d'hypothèses, il reste de nature spéculative.
5. Ces limites sérieuses et persistantes entravent son utilisation pour les politiques de santé publique.

Thayer a aussi proposé une critique systématique du concept d'hormésis dans le contexte de la décision en santé publique {Thayer, 2005}, ces principales conclusions sont :

1. le concept d'hormésis comme réponse adaptative n'explique pas convenablement les mécanismes sous-jacents,
2. la stimulation caractérisant la première phase de l'hormésis n'est pas toujours bénéfique,
3. les décisions de santé publique basées sur les bénéfices doivent tenir compte de tous les effets possibles de la substance,
4. les décisions de santé publique doivent tenir compte de la variabilité interindividuelle d'exposition et de susceptibilité,
5. les décisions de santé publique doivent tenir compte des autres expositions domestiques ou professionnelles.

### **1.3.OBJECTIFS**

Il s'agit d'abord de développer un cadre méthodologique qui permettra de structurer l'évaluation quantitative des risques liés aux effets toxiques des substances chimiques à faibles doses chroniques. Il s'inspirera de la démarche déjà connue pour les cancérigènes mutagènes. L'idée étant de tester l'adaptabilité des outils utilisés pour les cancérigènes à d'autres effets toxiques.

Ensuite, pour montrer la valeur décisionnelle d'une évaluation quantifiée des risques par rapport à l'approche classique à seuil de dose, on appliquera ce cadre méthodologique sur une situation réelle d'exposition à un produit chimique représentant des effets toxiques d'intérêts prioritaires en santé publique : cancérogénicité non mutagènes, toxicité hépatique, respiratoire, cardiaque, neurologique, toxicité pour la reproduction et/ou le développement et perturbation du système endocrinien. Les résultats de l'approche classique seront comparés aux résultats de l'approche novatrice.

On s'intéressera très spécifiquement au registre des faibles expositions chroniques aux produits chimiques. Ce sont les situations les plus complexes au plan décisionnel car les plus incertaines.

Suivant les recommandations du Silver Book {NRC, 2009}, on fera l'hypothèse que les effets non mutagènes peuvent survenir à faibles doses si le mode d'action est actif à faible dose ou s'il est partagé par une maladie humaine ou par une substance chimique omniprésente. Dans ce cas, une fonction exposition réponse, semblable à celles existantes pour les effets cancérigènes mutagènes, permettrait de quantifier les risques sanitaires. On proposera un cadre méthodologique portant sur : la sélection des dangers potentiels à faible dose, la dérivation de fonctions expositions-réponses à partir de données animales et humaines et l'évaluation des impacts sanitaires et économiques. A partir des données de la littérature, l'objectif global est de fournir une estimation quantifiée des risques sanitaires, des impacts et de leurs coûts puis de comparer ces coûts aux dépenses de prévention (analyse coûts / bénéfices). La démarche doit être suffisamment adaptable pour intégrer à tout moment de nouvelles connaissances réduisant les incertitudes initiales. Il est également souhaitable que

cette démarche permette de hiérarchiser les différents enjeux sanitaires ce qui facilitera l'optimisation des moyens humains et matériels mis en œuvre. Les objectifs spécifiques sont de développer des méthodes pour : 1. la sélection des dangers à faible dose chronique basée sur le mode d'action ; 2. dériver des fonctions exposition-risques pour les dangers sélectionnés. Un troisième objectif est également visé mais il ne fera pas l'objet de développements méthodologiques très poussés : 3. la valorisation économique des impacts sanitaires.

## **1.4.ETUDE DE TERRAIN : LE CHLORDECONE EN GUADELOUPE**

Les habitants des Antilles françaises sont exposés au chlordécone de façon chronique à faible dose par la nourriture locale. Les enjeux de santé publique correspondants n'ont pas été quantifiés faute d'une démarche d'évaluation des risques appropriée. Pourtant, sous l'impulsion d'avis d'experts en sécurité sanitaire, plusieurs millions d'euros sont investis chaque année pour la prévention des expositions en Martinique et Guadeloupe {DGS, 2008 ; DGS, 2011a ; DGS, 2011b}. Préalablement, des enquêtes officielles avaient révélées que la proportion d'adultes exposés au-dessus du seuil considéré sans effet ( $VTR = 0,5 \mu\text{g/kg/j}$ ) étaient de 1,3 % en Guadeloupe et de 1,9 % en Martinique {InVS, 2009}. L'exposition au chlordécone serait plus répandue chez les enfants de 3 à 5 ans que chez les adultes, avec un taux de dépassement pouvant aller jusqu'à 18,5 % en Martinique {Godard, 2011}. Elles semblent de moindre importance chez l'enfant de moins de 18 mois {Seurin, 2012}. Ces estimations sont basées sur des données d'enquêtes alimentaires (consommation) croisées avec des résultats de mesures du chlordécone dans les aliments {AFSSA, 2007a}. La valeur du seuil est basée sur une étude animale chronique {Larson, 1979} ayant observée une augmentation des atteintes rénales (gloméruloscléroses) chez le rat Wistar femelle {AFSSA, 2003 ; AFSSA, 2007b}. Cependant, le suivi des travailleurs intoxiqués à forte dose de chlordécone aux USA (Hopewell et Baltimore) n'a révélé aucune atteinte rénale {Guzelian, 1982 ; Guzelian, 1992}. De plus une étude récente a montré que seules les souches murines prédisposées au lupus érythémateux systémique développaient des atteintes rénales suite à l'ingestion de chlordécone {Sobel, 2006}. Au total, les effets sur la santé des personnes dont l'exposition au chlordécone dépasse la VTR sont incertains. C'est pourquoi, les résultats des enquêtes d'expositions sont difficilement traduisibles en termes opérationnels pour la gestion du problème. Notamment, ils ne permettent pas de réponses aux questions suivantes : 1. Chez les personnes exposées au-dessus du seuil quel effet va se manifester : celui observé à la plus petite dose testée chez l'animal ? Ou d'autres effets connus aux doses un peu supérieures ? Ou bien encore l'effet d'un autre polluant ubiquitaire que le chlordecone favoriserait ? 2. Quand l'exposition dépasse le seuil qu'elle est la probabilité qu'un effet survienne ? 3. Chez les personnes exposées à des doses inférieures au seuil, est-on certain qu'il n'y aura pas d'effet ?

Plusieurs études épidémiologiques ont récemment été mises en œuvre en Guadeloupe. Les résultats ont montré que l'exposition chronique au chlordécone à faible dose est corrélée à une augmentation des risques de cancer de la prostate chez l'homme de plus de 45 ans {Multigner, 2010} ou une altération du développement neurocomportemental chez le jeune enfant {Dallaire, 2012 ; Boucher, 2013}. D'autres effets ont été recherchés mais ils ne sont pas significativement associés au chlordécone à faible dose : la modification des indicateurs de qualité spermatique {Multigner, 2006 ; Multigner, 2008} ; les taux d'hormones circulantes chez l'homme {Emeville, 2013}. Personne ne s'est intéressé à d'éventuelles atteintes rénales, effet critique chez l'animal de laboratoire, ni au cancer du foie significativement augmenté dans une étude animale chronique réalisée par le NCI {NCI, 1976}. Cette étude est utilisée par l'US-EPA pour dériver un facteur de pente cancérigène. Dans ces études épidémiologiques l'exposition était estimée via la chlorderconémie (dosage du chlordécone dans le sang). On ne connaît pas avec précision la correspondance entre la chlorderconémie et une dose externe (ingestions d'aliments pollués).

## 2. MATERIELS ET METHODES

Les chapitres suivants présentent l'ensemble de la démarche d'évaluation des risques chroniques des substances chimiques non mutagènes. Cette démarche fait appel à un grand nombre d'éléments de méthodes issues de domaines scientifiques différents. Les choix de méthodes ou de données doivent être basés sur des critères explicites et défini *a priori*. Parfois, il n'existe pas de données pour un besoin spécifique de l'évaluation, alors une hypothèse doit être formulée. Dans tous les cas, les critères de choix et les hypothèses respecteront les principes suivants :

**Transparence** : origine des informations utilisées correctement référencées et modifiables.

**Spécificité** : utilisation des matériels et méthodes les plus spécifiques à la situation étudiée.

**Prudence** : hypothèses quantitatives les plus équilibrées tout en évitant qu'elles ne diminuent indûment l'évaluation quantitative des risques

### 2.1.DEFINITIONS

#### 2.1.1. Dose et exposition

Une dose est définie comme la quantité d'une substance chimique rapportée au poids corporel (PC) de l'organisme. Plus exactement, c'est une dose externe parce que les deux quantités sont mesurées avant l'entrée du toxique dans l'organisme. Les doses sont exprimées en unités métriques généralement sous la forme de :  $\text{mg}_{\text{agent}}/\text{kg}_{\text{PC}}$ . La mesure d'une dose interne est très complexe car l'agent, en fonction de ses propriétés pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisation, excrétion), après avoir franchi la barrière digestive, va diffuser dans l'organisme et y subir des transformations métaboliques. Dans le cas d'une cinétique monophasique on peut approximer la dose interne en soustrayant la quantité excrétée de la quantité administrée.

L'exposition est un terme plus générique. Elle est définie comme étant le contact entre un organisme et un agent. Si le contact se fait par voie digestive alors l'exposition externe est



égale à la dose externe. Par voie respiratoire, l'exposition correspond à la concentration de l'agent dans l'air. L'exposition interne peut-être estimée par des indicateurs qui mesurent la concentration du produit chimique dans certains liquides ou tissus internes jugés pertinents (urines, sang, graisse sous cutanée, phanères, etc.). Dans ce cas l'exposition interne s'exprime en concentration, par exemple :  $\text{mg}_{\text{agent}}/\text{l}_{\text{sang}}$  ou  $\text{mg}_{\text{agent}}/\text{g}_{\text{cheveux}}$ .

### 2.1.2. Faible dose

Il n'y a pas de définition universelle du terme "faible dose". Une définition opérationnelle est utilisée ici : une faible dose peut être n'importe quelle dose située au-dessus de zéro et la plus petite des doses expérimentales connues. Cette définition est très proche par exemple de celle<sup>8</sup> adoptée par l'Académie Nationale des Sciences nord-américaine (USA) dans son dernier rapport BEIR VII sur les effets des faibles doses des rayonnements ionisants {NAS, 2006}.

Par définition il n'y a donc pas de données expérimentales qui permettent de statuer sur la forme de la relation dose réponse à faible dose. Ce point est éminemment spéculatif car plusieurs hypothèses sur la forme sont admises : monotone sans seuil (supra-linéaire, infra-linéaire ou linéaire), monotone à seuil (la courbe coupe l'axe des abscisses avant l'origine, il y a donc des valeurs de dose sans effet sur l'incidence de la maladie), non monotone (la courbe change de sens entre l'origine et la plus petite dose connue). A défaut de connaissances, l'approche développée ici postule une forme linéaire, dans laquelle on peut introduire un seuil.

Concernant l'analyse des modes d'actions, cette définition n'est pas opérationnelle car pour déclencher un mécanisme il faut que la dose utilisée soit efficace. De plus, les études sur les mécanismes sont généralement de type aigu c'est-à-dire que le dosage est réalisé une fois ou pendant quelques jours (rarement plus de 10 jours consécutifs). Pour les toxiques persistants dans l'organisme on considère par exemple qu'une dose de 10 mg/kg est similaire à dix doses de 1 mg/kg/j. Ainsi une dose expérimentale peut paraître élevée comparée aux expositions environnementales humaines alors que si elle était étalée par exemple sur un an elle serait

---

<sup>8</sup> "For this report, the committee has defined low dose as doses in the range of near zero up to about 100 mSv (0.1 Sv) of low-LET radiation. The committee has placed emphasis on the lowest doses where relevant data are available. The annual worldwide background exposure from natural sources of low-LET radiation is about 1 mSv." {NAS, 2006}

beaucoup plus petite. Pour l'analyse des mécanismes d'actions, et uniquement dans ce cas, le registre des faibles doses est défini par les plus petites dose testées dans les expérimentations mécanistiques disponibles.

### **2.1.3. Risque**

Le risque est défini ici comme la probabilité de survenu d'un effet néfaste pour la santé. C'est une grandeur sans unité située entre  $>0$  et  $<1$ . Pour l'estimer il faut connaître l'incidence de base (noté «  $I_0$  ») et l'incidence dans la population exposée à un agent néfaste pour la santé (noté «  $I_e$  »). On peut alors calculer l'excès de risque aussi appelé « risque absolu » par soustraction :  $I_e - I_0$ , ou bien le risque relatif (RR) par le rapport :  $\frac{I_e}{I_0}$ . En épidémiologie étiologique les résultats sont souvent exprimés sous forme de RR, ou d'Odds Ratio (OR) qui est une approximation du risque relatif. L'utilisation du risque pour estimer un nombre de cas suppose aussi de connaître préalablement sur quelle durée il a été établi, notamment lorsqu'on soupçonne que la durée d'exposition augment la probabilité de survenu de l'effet indésirable soit par effet d'accumulation (pour une dose externe constante, la dose interne augmente en raison d'un taux d'excrétion défavorable) soit par effet de répétition (effet probabiliste).

### **2.1.4. Fonction exposition-réponse (FER)**

Il s'agit d'un modèle mathématique (fonction) qui représente la relation quantitative entre un niveau d'exposition et la réponse (même définition que le risque) de l'organisme à cette exposition. Certains auteurs réservent le terme « fonction exposition-risque » au modèle dérivant d'une étude épidémiologique et le terme « fonction dose-réponse » au modèle dérivant d'une étude expérimentale chez l'animal. La définition du terme « fonction exposition-réponse » choisie ici inclue volontairement les deux précédentes. Ce qui caractérise ici les FER ce n'est pas leur origine mais le fait qu'elles soient construites pour s'appliquer à des populations humaines.

## 2.2.RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES

En avril 2013, les publications relatives à la pharmacocinétique, aux mécanismes d'actions et aux effets toxiques du chlordécone ont été recherchées dans MEDLINE et dans TOXLINE avec les mots clés suivants : « Chlordécone » or « Kepone » or « 143-50-0<sup>9</sup> » sans autre limite. On recherche aussi les profils toxicologiques rédigés par les institutions nationales et internationales en charges de l'évaluation des risques sanitaires. Les références bibliographiques qui correspondent à l'un des 8 critères suivants sont exclues :

- ✓ Les abstracts et actes de conférences
- ✓ Les éditoriaux
- ✓ Les synthèses à visée générale (pesticides, organochlorés, reprotoxiques au travail etc.)
- ✓ Les références anonymes (pas de nom d'auteur)
- ✓ Les doublons de référence
- ✓ Les études d'écotoxicités
- ✓ Les études de mise au point de tests chimiques ou biochimiques
- ✓ Les études portant uniquement sur le mirex, le photomirex ou le kelevan

La lecture du titre et du résumé permet ensuite de classer les études retenues en différentes catégories d'intérêt pour l'évaluation des risques sanitaires :

1. Pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisation, excrétion) ;
2. Mécanismes d'actions ;
3. Effets toxiques ;
4. Etudes épidémiologiques ;
5. Synthèses ou monographies et divers.

---

<sup>9</sup> Numéro d'enregistrement du chlordécone dans la base de données chimiques mondiales « Chemical Abstract Service »  
<https://www.cas.org/>

## **2.3.ANALYSE DU MODE D'ACTION A FAIBLE DOSE CHRONIQUE**

La connaissance des modes d'action par lesquels un effet toxique se produit permet de traiter plusieurs aspects fondamentaux dans l'évaluation des risques : la causalité, la concordance entre espèces, la possibilité ou non d'un seuil de dose sans effets et les facteurs pouvant influencer la sensibilité intra et inter individuelle. L'objectif ici n'est donc pas d'exposer l'ensemble des connaissances disponibles mais de rapporter celles qui contribuent à éclairer l'un ou l'autre de ces aspects. En revanche, tout est mis en œuvre pour recueillir toutes les études scientifiques publiées dans une revue à comité de lecture. Ainsi, excepté la qualité scientifiques et la pertinence des résultats pour nos objectifs, il n'y a pas d'autres critères d'exclusion a priori.

### **2.3.1. Partie descriptive**

Les données rapportées ici ne constituent pas un état de l'art au sens où l'ensemble des résultats de chaque étude, généralement nombreux, seraient décrits exhaustivement. Il existe déjà bon nombre de synthèse sur les effets toxiques du chlordécone il n'est donc pas nécessaire d'en réaliser une de plus. On se concentre sur les informations qui correspondent à nos critères de sélection pour la dérivation de FER à faible dose. Seuls les résultats significativement différents d'un groupe témoins sont rapportés. D'une manière générale, les conclusions de chaque étude sont rapportées le plus fidèlement possible tout en restant cohérentes avec le ciblage sur nos objectifs. Une synthèse, lorsqu'elle est nécessaire, est donnée au début du chaque paragraphe (encadré). Des explications sur certains paramètres non triviaux sont renvoyées en note de bas de page. Elles sont le plus souvent obtenues dans Wikipédia.

### **2.3.2. Critères de sélection des effets potentiels à faible dose**

L'analyse systématique des connaissances disponibles sur le mode d'action (MDA) a pour but d'identifier les effets du chlordécone qui peuvent survenir à faible dose. Ultérieurement ce sont les effets pour lesquels une fonction exposition-réponse sera dérivée. Seront sélectionnés, à condition qu'il n'y ait pas d'incohérence entre les données humaines et animales ou, d'incohérence entre les espèces animales testées, les effets dont le mode d'action correspond à au moins 2 des 3 critères suivants :

1. Le mécanisme d'action est observé à faible dose ( $\leq 1 \mu\text{M}$  ou  $< 1 \text{ mg/kg/j}$ ).
2. L'étude montre que l'effet est irréversible.
3. Le mécanisme d'action est identique à celui d'une maladie humaine « fréquente ».

Le registre des faibles doses a été déterminé après inventaire des dosages utilisés dans les études disponibles. L'irréversibilité doit avoir été étudiée ou mentionnée par les auteurs de l'étude. Les maladies fréquentes sont celles qui touchent plus d'une personne sur mille au cours de la vie. Si au moins deux de ces conditions sont remplies, on considère alors que l'effet peut-être sans seuil. Ensuite, d'autres aspects sont pris en compte pour conforter ou atténuer le niveau de confiance que l'on a dans l'absence de seuil à faible dose. Ces critères sont au nombre de cinq mais aucun d'entre eux ne peut-être une cause d'exclusion. Ils permettent de pondérer le score de chaque mécanisme d'action en faveur ou en défaveur de l'hypothèse d'un effet à faible dose :

- 1 Cohérence des mécanismes chez l'animal et chez l'homme
- 2 Cohérence des mécanismes dans une même espèce
- 3 Synergie d'effet avec une autre substance commune
- 4 Mise en évidence par l'étude d'autres substances ubiquitaires ayant le même effet
- 5 Utilisation d'un témoin positif dans l'expérimentation

Nous appelons substances ubiquitaires, celles qui sont retrouvées dans la grande majorité des échantillons d'enquêtes de biosurveillance en population générale, au nombre desquelles on compte les métaux (As, Cd, Cr, Hg, Ni, Pb, Zn) et des organiques non volatiles comme le BP-A, les PCB, les Dioxines, les HAP {InVS, 2011 ; InVS, 2013}.

Finalement on calcul un score pour chaque mécanisme d'action. Chacun des 8 critères prend une valeur de 0 ou 1 (oui ou non). Ils sont sommés dans leur groupe, puis on multiplie la

valeur des deux groupes sauf si le groupe des cinq critères donne une somme égale à 0. Dans ce cas, la valeur obtenue est celle du premier groupe de trois critères. Cette procédure permet d'éviter que les cinq derniers critères éliminent un effet qui aurait une valeur non nulle sur l'un des trois critères principaux portant sur « le potentiel d'absence de seuil ».

## 2.4. PHARMACOCINETIQUE

L'objectif de l'analyse des connaissances pharmacocinétiques réalisée ici est d'apporter des informations sur : 1. les différences animal / homme, 2. La distribution interne du chlordécone chez l'homme, 3. la relation quantitative entre une dose externe orale et la concentration sanguine résultante chez l'homme.

Le premier point est important pour l'extrapolation à l'homme des connaissances toxicologiques développées chez l'animal. Le second permet d'identifier les organes ou les tissus les plus imprégnés par le chlordécone ce qui peut renforcer le niveau de confiance que l'on a quant à sa responsabilité causale sur tel ou tel effet. Le troisième point permet de convertir les doses utilisées dans une expérimentation animale en concentrations équivalentes de chlordécone dans le sang chez l'homme. La chlordéconémie est l'indicateur d'exposition mesuré actuellement dans les études épidémiologiques réalisées aux Antilles françaises.

On ne s'intéresse pas au passage cutané du chlordécone car ce produit chimique n'est plus fabriqué ni utilisé quel que soit l'usage. Il fait partie des 23 produits chimiques actuellement interdits par la convention de Stockholm<sup>10</sup>. Il n'y a donc plus d'expositions cutanées à la substance pure mais en cas de nécessité des données sur cet aspect sont disponibles {Heatherington, 1998 ; Shah, 1987 ; Shah, 1989}.

---

<sup>10</sup> <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=URISERV:l21279>

## 2.5.FONCTION EXPOSITION-REPONSE (FER)

### 2.5.1. Analyse de la causalité

La question de la causalité est importante quand on dérive une fonction exposition-réponse à partir d'étude épidémiologique parce qu'une association statistique, ce que mesure les risques relatifs les odds ratios et les autres indicateurs de risques, ne suffit pas à prouver que le facteur étudié est bien la cause de la maladie. Concernant les études animales cette question est moins importante puisqu'il s'agit d'expérimentations et non pas d'observations. Théoriquement, l'expérimentation permet de maîtriser tous les facteurs potentiels de confusion car la seule chose qui change d'un groupe à l'autre est la quantité d'exposition au facteur étudié. Dans une étude épidémiologique, le facteur étudié peut tout simplement être un artéfact du vrai facteur causal. Dans ce cas si l'on agit sur l'artéfact et que cette action ne modifie pas le facteur causal, alors il n'y aura pas de bénéfices pour la santé publique. Il faut réunir d'autres critères pour vérifier la responsabilité étiologique d'un facteur. Les critères de causalité de Bradford Hill {Hill, 1965} sont bien connus et utilisés de longue date :

- ✓ Force de l'association (risque relatif ou odds ratio) ;
- ✓ Cohérence (répétition des observations dans différentes populations) ;
- ✓ Spécificité (une cause produit un effet) ;
- ✓ Temporalité (les causes doivent précéder les conséquences) ;
- ✓ Relation dose-effet ;
- ✓ Plausibilité biologique ;
- ✓ Preuve expérimentale (chez l'animal ou chez l'homme) ;
- ✓ Analogie (possibilité d'explications alternatives).

Ces critères restent soumis à une appréciation plus ou moins subjective par le ou les évaluateurs qui font l'analyse de la causalité. Dans un article publié récemment, Greenland passe en revue les méthodes, les pratiques et les pièges les plus couramment rencontrés dans l'étude de l'attribution causale en épidémiologie {Greenland, 2015}. En dépit d'outils statistiques qui peuvent être simples ou très sophistiqués, l'attribution étiologique nécessite



toujours des hypothèses au-delà de la validité usuelle des tests statistiques. Ces autres hypothèses auront généralement peu de crédibilité ou de plausibilité lorsque les mécanismes d'action sont inconnus {Greenland, 2015}.

Notre démarche d'évaluation des risques sanitaires commence par l'analyse des connaissances expérimentales sur les modes d'actions. C'est pourquoi on ne réalisera pas l'analyse des critères de causalité de Hill pour les résultats épidémiologiques. A la place on ne retiendra que les études épidémiologiques portant sur une maladie, ou plus généralement un effet du chlordécone, qui correspond à ceux sélectionnés par l'analyse des modes d'actions.

### **2.5.2. Sélection des études**

Les critères de sélection des études (chez l'animal ou chez l'homme) pouvant être utilisées pour dériver une fonction exposition-réponse sont :

1. Les études épidémiologiques de type étiologique (cohortes ou cas témoins).
2. Les études expérimentales chez l'animal respectant les guidelines de l'OCDE ou de l'US-EPA, avec au minimum 2 groupes de doses en plus du groupe témoin.
3. Effets étudiés correspondant aux dangers sélectionnés dans l'analyse des modes d'actions
4. Mesure quantitative de l'exposition au chlordécone (biomarqueurs ou doses externes)
5. Durée d'exposition  $\geq 1$  an ou exposition *in utero* + post natal,
6. Diagnostic médical ou histopathologique de la maladie
7. Tests statistiques des indicateurs de risque
8. Contrôle des cofacteurs (tabagisme, poids, âge, sexe, niveau de revenus, etc.) dans les études épidémiologiques

### **2.5.3. Méthode de dérivation des FER**

Dans un scénario officiel d'évaluation des risques, l'objectif général est de protéger la population des expositions pouvant conduire à des risques inacceptables. Ici, on cherche à connaître quel est le niveau des risques sanitaires dans la population guadeloupéenne exposée

au chlordécone. Ce n'est pas seulement l'effet critique (défini comme étant le premier à survenir par ordre croissant d'exposition ou de dose) qui nous intéresse mais tous les effets potentiels des faibles doses. Il y aura donc autant de FER que d'effets du chlordécone à faible dose pour lesquels il existe des données quantitatives humaines ou animales modélisables. Ensuite, on recherche des données moyennes (espérance mathématique) et non pas seulement les données dans l'espèce et/ou le sexe le plus sensible. Si un effet est plus marqué dans un sexe ou dans une espèce que dans l'autre tout en étant significatif dans les deux sexes ou les deux espèces la FER devra représenter le risque moyen des deux sexes, ou des deux espèces. En revanche, si l'effet est significatif dans un seul des deux sexes, la FER dérivera uniquement des données de ce sexe et s'appliquera, dans l'évaluation des risques, aux seules personnes du sexe correspondant.

La dérivation des FER à partir d'études animales comme à partir d'études épidémiologiques comporte deux étapes : définir un point de départ (POD), extrapoler linéairement le POD vers l'origine. L'extrapolation concerne donc ce qui a été défini comme la gamme des « faibles doses », c'est-à-dire la zone sans données connues. Cette extrapolation linéaire revient à faire explicitement l'hypothèse qu'à faible dose, la probabilité de survenu de l'effet est proportionnelle à la quantité d'exposition. L'hypothèse de linéarité, de la relation dose réponse aux faibles doses, fait l'objet de débats relatés dans l'introduction. Il n'est pas question ici d'apporter une preuve de l'existence ou de l'absence de relation dose réponse à faible dose, mais plutôt de montrer qu'en faisant de cette hypothèse un postulat de départ, l'évaluation des risques devient quantitative sans pour autant interdire la prise en compte d'un seuil de dose « sans effet ». Subordonner la prise en compte d'un seuil au développement initial d'une fonction exposition réponse sans seuil doit permettre de produire des résultats beaucoup plus utiles pour les décisions de sécurité sanitaire.

#### **2.5.4. A partir d'études chez l'homme**

Certaines études épidémiologiques donnent directement une FER ou un facteur de pente représentant l'association entre l'exposition et le risque de maladie. Dans ce cas, la FER de l'étude peut être utilisée directement. Dans le cas contraire, on estime la FER avec les données présentées dans l'article. Le POD est l'indicateur de risque : risque relatif (RR) ou

odds ratio (OR). L'extrapolation de ce point de départ vers l'origine consiste à diviser la différence de risque (RR-1) par la différence d'exposition entre le groupe référent et le groupe exposé. Lorsque les résultats d'une étude épidémiologique présentent plus que deux groupes d'exposition, on utilisera l'indicateur de risque du premier groupe d'exposition significativement différent du groupe de référence. Enfin, dans le cas des cancers, nous assumons l'hypothèse que la probabilité de réponse est linéairement proportionnelle à la durée d'exposition. Dans ce cas, la durée moyenne (ou médiane) d'exposition des personnes dans l'étude épidémiologique est prise en compte de manière à standardiser la FER pour une exposition vie entière (durée de vie standard humaine de 70 ans {US-EPA, 1988}). La FER est calculée avec l'équation suivante :

$$\textbf{Équation 1 : } FER = \frac{RR_a - 1}{a} \times TW$$

*FER = Fonction exposition-réponse (vie entière) exprimée en inverse de l'unité d'exposition*  
*a = différence d'exposition entre le groupe témoins ou référent et le groupe du RR (en mg/kg/j)*  
*RR<sub>a</sub> = risque relatif à la différence d'exposition « a » sans unité (même formule pour les OR)*  
*TW = durée de vie standard humaine (70 ans) / durée d'exposition moyenne dans l'étude,*  
*uniquement pour les cancers (-).*

### 2.5.5. A partir d'études chez l'animal

On commence par modéliser les données expérimentales, pour définir le point de départ qui sera extrapolé vers l'origine (cf. **Figure 1**). La modélisation permet de définir une Benchmark Dose (BMD) c'est-à-dire une dose pour un risque donné (BMR) {US-EPA, 2012}. L'approche benchmark dose est recommandée par d'autres organisations que l'US-EPA. Elle est particulièrement intéressante pour les effets non cancérogènes à faible dose {WHO, 2010}. Elle permet d'identifier un point de départ pour l'évaluation des risques plus significatif et valide que d'autres approches comme le NOAEL ou le LOAEL<sup>11</sup> {Gaylor, 2004}. Des modèles non paramétriques ont été développés. Ils semblent principalement utiles lorsque les modèles paramétriques ne s'adaptent pas bien aux données expérimentales {Piegorsch, 2013 ; Guha, 2013}.

Plusieurs fonctions ou modèles peuvent s'adapter à un jeu de données toxicologiques. L'US-EPA, a développé un logiciel permettant d'estimer simultanément les paramètres de plusieurs modèles paramétriques à partir des données d'une étude. Le logiciel BMDS v2.4.0 sera utilisé pour modéliser les jeux de données expérimentales, il est en accès libre sur le site internet de l'US-EPA {US-EPA, 2013}. Si certains jeux de données ne sont pas modélisables avec ce logiciel on pourra utiliser des modèles non paramétriques.

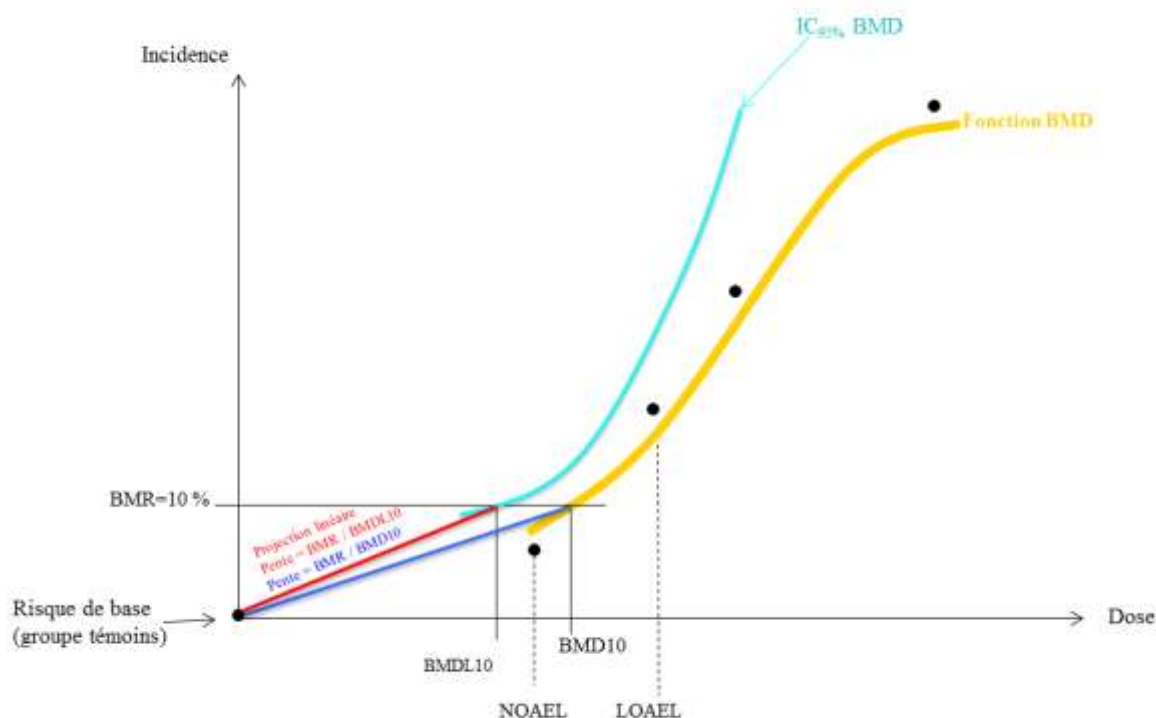
Le POD est égal à la meilleure BMD, c'est-à-dire la fonction de dose qui s'adapte le mieux aux données originales, ou la moyenne géométrique des BMD lorsque les tests statistiques ne peuvent pas départager les différentes fonctions testées. L'US-EPA, dans le but de protéger la population, utilise la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % autour de la BMD appelé BMDL (voir sur la **Figure 1**). Ici l'objectif est d'obtenir la meilleure estimation des impacts et des coûts, donc il faut raisonner en termes d'espérance mathématique et non pas en termes de marge de sécurité. C'est pourquoi, on utilisera la BMD et non pas la BMDL. Les BMD animales sont converties en BMD équivalentes humaines (BMD<sub>HED</sub>) au moyen d'un facteur d'ajustement dosimétrique appelé DAF<sup>12</sup>. Il est calculé selon le principe du rapport

---

<sup>11</sup> NOAEL: No Observed Adverse Effect Level; LOAEL: Lowest Observed Adverse Effect Level.

<sup>12</sup> DAF: Dosimetric Adjustment Factor

des poids corporels à la puissance 1/4 {US-EPA, 2011}. Finalement, le POD sera la meilleure ou la moyenne des meilleures  $BMD_{HED}$ .



**Figure 1 : Représentation graphique d'une modélisation BMD et de la projection linéaire**

*L'axe des doses commence à 0, celui de l'incidence commence à la valeur du risque de base. Les résultats expérimentaux par groupe de doses sont représentés par les points noirs (ici 4 groupes de doses plus un groupe témoin). La courbe en jaune représente la fonction benchmark dose (BMD) estimée par le modèle BMDS. La courbe en bleu clair représente l'intervalle de confiance à 95% autour de la BMD. Le benchmark risque (BMR) est placé à + 10 % au-dessus du risque de base (option excès de risque), ou  $1,1 \times$  le risque de base (option risque relatif) sur l'axe de l'incidence. Ce niveau d'incidence est projeté vers les courbes, les points d'intersection sont la  $BMDL_{10}$  (Benchmark Dose Low à 10 %) et la  $BMD_{10}$  (Benchmark dose à 10 %). Les lignes rouges et bleues représentent la fonction linéaire jusqu'à la dose zéro, appelée ici la fonction exposition risque (FER), selon que point de départ est la  $BMDL$  (rouge) ou la BMD (bleu).*

#### 2.5.5.1. Tests des données avant modélisation

Les données extraites des études animales sont organisées en « jeu de données » qui comporte chacun : 1. les différentes doses administrées (ex. 0, 5, 10, 25 mg/kg/j) ; 2. le nombre d'animaux par groupe de doses ; 3. le nombre d'animaux malades dans chaque groupe. Un jeu de données est défini par espèce, par sexe et par effet. Chaque jeu de données subit des tests statistiques afin de déterminer s'il est modélisable. Le premier test vérifie que le jeu de données montre une tendance significative à l'augmentation du risque avec l'augmentation

des doses : test de tendance de Cochran et Armitage. Ensuite, les taux d'incidence des différents groupes sont testés deux à deux contre l'incidence du groupe témoin. On utilise, le test du  $\chi^2$  si tous les effectifs théoriques sont  $\geq 5$ , la correction de Yates si un des effectifs théoriques est compris entre 5 et 3 ou le test de Fisher exact si un des effectifs théoriques  $< 3$ . Les tests du  $\chi^2$ , la correction de Yates et le test exact de Fisher sont effectués avec le logiciel R<sup>13</sup>, celui de Cochran-Armitage avec le logiciel BMDS2.4.0. Si le test de tendance unilatérale<sup>14</sup> ne rejette pas l'hypothèse nulle ( $p > 0.025$ ) : il n'y a pas de tendance significative entre les doses et l'incidence, le jeu de données est donc exclu. De même, un groupe non significativement différent du groupe témoin (test du  $\chi^2$ , correction de Yates ou Fischer exact) est exclu de la modélisation. Après exclusion d'un ou plusieurs groupes de doses, le jeu de données est modélisé s'il reste au minimum deux autres groupes sinon il est exclu {RIVM, 2001}.

#### 2.5.5.2. Modélisation benchmark dose (BMD)

Dans le logiciel BMDS2.4.0. les fonctions et modèles disponibles pour les données dichotomiques (malades / non malade), sont : Gamma\*, Logistic, Log-Logistic\*, Log-Probit\*, Multistage\*, Multistage-cancer, Probit, Weibull\*, Quantal-linear (cf. Table 1). Les fonctions et modèles marqués d'une étoile peuvent être contraints : puissance  $\geq 1$  (Gamma et Weibull), ou pente  $\geq 1$  (Log-Logistic et log-Probit), ou coefficient polynomial  $\geq 0$  (Multistage). Le modèle Multistage-cancer est disponible avec 1, 2 ou 3 étapes. Les coefficients polynomiaux du modèle Multistage-cancer sont toujours contraints d'être  $\geq 0$ . Si aucune des neuf fonctions ou modèles ne s'adaptent au jeu de données expérimentales, alors la fonction « Hill dichotomous » peut-être testée. Les équations et les paramètres des 9 fonctions et modèles principaux sont décrits en détail dans le guide d'utilisateur du logiciel BMDS2.4.0 {US-EPA, 2013} ils ne sont pas reproduits ici. Brièvement, la forme générale des modèles dichotomiques est :

$$P\{\text{réponse}\} = \gamma + (1 - \gamma)F(\text{dose}; \alpha, \beta, \dots)$$

<sup>13</sup> Disponible gratuitement sur internet à l'adresse : <https://cran.r-project.org/>

<sup>14</sup> On s'attend seulement à une augmentation de l'incidence.

Où  $F(\text{dose}; \alpha, \beta, \dots)$  est la fonction de distribution cumulative et  $(\gamma; \alpha, \beta, \dots)$  sont les paramètres à estimer via la méthode du maximum de vraisemblance. Chaque modèle fait l'objet de 500 itérations. La convergence est atteinte quand l'écart numérique de la fonction et des paramètres est inférieur à  $10^{-8}$  d'une itération à l'autre. Le paramètre «  $\gamma$  » représente l'incidence de base quand la fonction de dose approche de zéro, sauf dans les modèles Logistic et Probit où  $F(0)$  n'est pas égale à 0 et dans les modèles log-Logistic et log-Probit où le paramètre «  $\gamma$  » est fixé à zéro. Les BMD peuvent être calculées relativement à l'incidence de base ("extra risk" = risque relatif) ou indépendamment de l'incidence de base ("added risk" = risque absolu). Dans la modélisation des BMD, l'incidence de base étant celle des animaux expérimentaux elle ne peut être considérée comme égale ou approchante de l'incidence en population humaine. Aussi les BMD seront calculées selon un modèle de risque absolu ("added risk") de manière à pouvoir être utilisées indépendamment de l'incidence de base. Le paramètre «  $\alpha$  » représente l'intercepte et le paramètre «  $\beta$  » représente la pente.

Au total, chaque jeu de données fera l'objet de 16 modélisations. Aucun modèle n'est exclu a priori, en revanche les résultats sont sélectionnés selon la capacité du modèle à reproduire fidèlement et avec parcimonie les données d'origines. Si aucuns des 16 modèles testés ne s'adapte aux jeux de données testés de manière statistiquement acceptable alors le modèle alternatif sera utilisé (Dichotomous Hill).

**Table 1: Available functions in BMDS2.4.0 {US-EPA, 2013}**

Data set	Functions	Parameters	Hypothesis	User options
<b>Continuous</b>	Exponential	4 : background risk (>0), slope (>0), asymptote, sign	The response can increase or decrease Normal distribution except for exponential function Parameters are estimated using the maximum likelihood approach	BMR = x % change in response Exponential function : log-normal or normal Constant variance or not (power function of dose)
	Hill	4 : Intercepts, slope, power, sign		
	Linear	1 : one degree polynomial restricted		
	Polynomial	n : n degree polynomial (max = 21)		
	Power	3 : Background risk, slope, power		
<b>Dichotomous</b>	Gamma*	3 : Background risk, slope, power	Response can only increase Normal distribution Parameters are estimated using the maximum likelihood approach	BMR = x % change in response Added risk or relative risk * restricted power > 1 ** restricted slopes > 0 *** restrict slope = 1
	Logistic	2 : Intercept, slope		
	Probit*	2 : Intercept, slope		
	Log-logistic*	3 : Background risk, slope, power		
	Log-Probit*	3 : Background risk, intercept, slope		
	Multistage**	2 : Background risk, Dose (always positive)		
	Multistage cancer	2 : Background risk, Dose (positive or negative)		
	Weibull	3 : Background risk, slope, power ≥ 1,		
	Quantal linear	3 : Background risk, slope, power=1		
	Dichotomous Hill***	4 : Maximum probability response (estimate), Background estimate of the maximum probability response, intercept, slope		

Here the "background risk" is estimated by BMDS. See detailed equations in user manual at: <http://www.epa.gov/ncea/bmds/>



#### 2.5.5.3.Choix du niveau risque (BMR) à modéliser

Le BMR devrait être choisi assez proche de l'incidence dans le premier groupe de doses afin que la modélisation ne sorte pas trop du champ des observations. Par défaut un BMR de 10 % est recommandé pour les données d'expérimentations animales classiques, parce que cela correspond généralement à la puissance des études standards comportant 20 à 50 animaux par groupe {US-EPA, 2012}. De plus, l'utilisation d'un BMR « standard » permet les comparaisons avec d'autres toxiques ou d'autres effets d'un même toxique. L'objectif principal de ce travail étant de développer une méthode, on choisit l'approche standard, c'est-à-dire un BMR de 10 % dans tous les cas.

#### 2.5.5.4.Ajustements dosimétriques

Après modélisation, les BMD animales sont converties en BMD humaines (BMD<sub>HED</sub>). On calcule un coefficient d'ajustement dosimétrique (DAF) via le poids corporel des deux espèces avec l'équation suivante :

$$\textbf{Équation 2 : } DAF = (PC_A/PC_H)^{1/4}$$

*DAF = Dosimetric Adjustment Factor pour l'exposition digestive (-)*  
*PC<sub>A</sub> = Poids Corporel de l'animal (kg)*  
*PC<sub>H</sub> = Poids Corporel de l'homme (kg)*

La BMD<sub>HED</sub> est égale à la BMD animale multipliée par le DAF :

$$\textbf{Équation 3 : } BMD_{HED} = BMD \times DAF$$

*BMD<sub>HED</sub> = benchmark dose (mg/kg/j)*  
*BMD<sub>HED</sub> = benchmark dose équivalente en dose humaine (mg/kg/j)*  
*DAF = coefficient d'ajustement dosimétrique pour l'exposition digestive (-)*

#### 2.5.5.5.Choix du point de départ (POD)

Le point de départ est la plus vraisemblable des BMD<sub>10-HED</sub> (BMD<sub>HED</sub> pour un BMR de 10 %) estimée par les 16 modèles dichotomiques ou la moyenne des BMD<sub>10</sub> vraisemblables. Parmi

les 16 résultats, sont exclus les modèles significativement différents des données originales, c'est-à-dire ceux dont le test du « Goodness of Fit » donnent un  $p < 0,1$  ; ceux dont la valeur résiduelle près du BMR est supérieure à  $|2|$  ; ceux qui donnent des BMD aberrantes (généralement infinitésimales) ou ceux pour lesquels le calcul des tests statistiques a échoué. Après cette étape de sélection, s'il reste plusieurs modèles, deux scénarios sont envisagés : 1. le ratio entre la plus petite et la plus grande BMD est inférieur ou égal à 3, dans ce cas le POD est égal à la moyenne géométrique des BMD ; 2. le ratio est supérieur à 3, alors le POD est égal à la BMD ayant la plus petite valeur d'AIC (Akaike's Information Criterion). Le test AIC relève du principe de parcimonie : la plus petite valeur d'AIC désigne, dans un groupe de modèles celui qui s'adapte le mieux au jeu de données avec le moins de paramètres possibles.

#### 2.5.5.6.Dérivation des fonctions expositions risques (FER)

La FER est obtenue en divisant le BMR par le POD (ici =  $BMD_{10-HED}$ ) :

$$\textbf{Équation 4 : } FER = \frac{BMR_{10}}{POD}$$

$FER = \text{Fonction exposition-réponse exprimée en } (mg/kg/j)^{-1}.$   
 $BMR_{10} = \text{Benchmark risque de 10 \% (-)}$   
 $POD = BMD_{10-HED} = \text{Benchmark dose équivalente humaine obtenu pour un } BMR_{10} (mg/kg/j)$

Sous l'hypothèse que la probabilité de survenu des cancers, à une dose constante, augmente linéairement avec le temps d'exposition, une pondération temporelle est appliquée aux FER des effets cancérigènes si la durée d'exposition dans l'étude originale n'est pas égale à la durée de vie standard de l'espèce animale testée. Les durées de vie standards sont pour l'homme, le rat et la souris respectivement de 70 ans, 2 ans et 2 ans {US-EPA, 1988}. La pondération consiste à multiplier la FER par le rapport entre la durée de vie standard et la durée d'exposition dans l'étude.

#### 2.5.5.7.Regroupement de jeux de données

Les jeux de données compatibles selon des critères statistiques et/ou biologiques, peuvent être combinés avant modélisation pour améliorer la robustesse des résultats. La compatibilité

statistique et biologique est évaluée au cas par cas. Par exemple, une différence significative d'incidence chez les témoins des deux sexes ou de deux espèces est un argument défavorable, car cela pourrait indiquer une différence de sensibilité à la maladie étudiée. La compatibilité biologique est évaluée à partir des connaissances sur le mode d'action. Par exemple les effets dépendants du système endocrinien peuvent être différents d'un sexe à l'autre. Dans ce cas le regroupement des mâles et des femelles n'est pas recommandé.

Lorsque plusieurs jeux de données sont regroupés, les niveaux de doses du jeu de données agrégées correspondent aux doses moyennes pondérées sur l'effectif des groupes. La question se pose de savoir s'il faut réaliser l'ajustement dosimétrique avant ou après la modélisation. Les modèles utilisés n'étant pas linéaires, l'écart entre les niveaux de doses, le DAF et le nombre d'animaux par groupe étant rarement constants et identiques d'un jeu de données à l'autre, il est difficile de savoir à priori qu'elle sera l'influence de ce choix sur les résultats. On appliquera donc systématiquement les deux procédures (appliqué le DAF avant ou après la modélisation BMD), celle des deux qui donnera la plus petite valeur numérique de  $BMD_{10-HED}$  sera retenue.

## 2.6.EXPOSITIONS DE LA POPULATION EN GUADELOUPE

### 2.6.1. Présentation

Deux approches permettent de mesurer les expositions : le dosage de biomarqueurs sanguins (que l'on appellera ici « exposition interne »), l'estimation des doses ingérées (« exposition externe »). L'exposition externe est estimée en croisant les données d'enquêtes sur les consommations alimentaires de la population avec les mesures de teneurs en chlordécone des aliments. L'approche par dosage de biomarqueurs comporte peu de risque de biais, mais l'échantillon de population testé peut altérer la représentativité des données. La seconde approche comporte un risque de biais deux fois plus important sur la question de la représentativité puisqu'il faut faire deux enquêtes. De plus, les questionnaires alimentaires sont fortement sujets aux biais de mémoire. Par ailleurs, l'analyse des aliments représente surtout les circuits officiels, mais on ne sait pas jusqu'à quel point ces données représentent bien les consommations en circuits courts hors marché (potagers individuels, don entre famille/amis, vente sauvage, etc.), sauf si une enquête *ad hoc* est réalisée.

Pour l'analyse comparée des coûts sanitaires et des dépenses de prévention on a besoin de données espacées dans le temps de manière à estimer le différentiel d'exposition attribuable aux actions de prévention mises en œuvre. La chronologie des actions publiques a été relatée dans un rapport récent de l'INRA {Joly, 2010}. Selon ces informations, on peut considérer que les expositions mesurées jusqu'en 2003 décrivent la situation avant intervention. Celles mesurées après 2003 sont influencées par les actions de prévention {DGS, 2008 ; DGS, 2011a ; DGS, 2011b}. Les premières données d'expositions internes datent de 1999 alors que celles estimant les expositions externes datent de 2005 (après les premières actions de prévention).

Enfin, le chlordécone est particulièrement persistant dans le sang humain parce qu'il possède une affinité spécifique avec certaines protéines sanguines. De fait, la chlordéconémie (exprimée en  $\mu\text{g}/\text{l}_{\text{sang}}$ ) constitue un bon indicateur d'exposition chronique. De plus, l'absence de données d'expositions externes avant 2005 empêche de mesurer la différence d'expositions entre avant et après la mise en place des actions de prévention. Au total, on choisit d'utiliser

les données d'expositions internes comme mesure de l'exposition pour évaluer les risques et les impacts du chlordécone en Guadeloupe. On recherche donc toutes les études ayant mesurées les taux de chlordécone sanguin en Guadeloupe. Il peut s'agir d'enquêtes *ad hoc* (généralement de type transversale) ou d'études épidémiologiques étiologiques (cohortes ou cas/témoins) ayant utilisées la chlordéconémie comme indicateur d'exposition.

### **2.6.2. Cas des données censurées à gauche**

La mesure des biomarqueurs d'exposition humaine peut générer une distribution censurée à gauche à cause des limites de quantification analytique (LQA). Il existe plusieurs possibilités pour substituer ces données manquantes. L'estimation du maximum de vraisemblance (maximum likelihood estimation, MLE) est la méthode de référence. Dans certains cas, elle est relativement fastidieuse. Récemment, Ganser et Hewett ont publié une méthode simplifiée appelée «  $\beta$ -substitution » donnant des résultats très proches, parfois meilleurs que la méthode MLE et toujours meilleurs que la simplification  $\frac{LQA}{2}$  ou  $\frac{LQA}{\sqrt{2}}$  {Ganser, 2010}. Si nécessaire, on utilisera la méthode  $\beta$ -substitution de Ganser et al.

### **2.6.1. Ajustement de fonctions de distributions**

Pour choisir la meilleure façon de représenter quantitativement les données d'expositions d'une population il est important de connaître la fonction de distribution la mieux adaptée. Par ailleurs, cette information est également utile pour estimer l'exposition collective cumulée telle que définie dans la méthode visant à prendre en compte un seuil de dose sans effet (cf. chapitre 2.7.2). Enfin, il est également nécessaire de connaître la fonction de distribution et ses paramètres d'ajustement aux données si l'on veut réaliser une simulation Monté Carlo pour l'analyse de sensibilité des variables incluses dans les modèles de risques et d'impacts.

Le logiciel @RISK, possède un utilitaire d'ajustement des fonctions de distribution. Pour un jeu de données il cherche à ajuster différentes fonctions. Il faut au minimum 5 données pour

ajuster les fonctions. Si l'on ne possède pas les données individuelles de l'échantillon de population à ajuster, on peut utiliser les valeurs : minimales, 25<sup>ème</sup> percentile (P25), P50, P75 et maximales. Pour définir les paramètres de la distribution, @RISK utilise la méthode du maximum de vraisemblance (MLE) ou, lorsque cette méthode ne convient pas, la méthode des moindres carrés (données de densités et de courbes cumulatives) ou la méthode du bootstrap paramétrique (intervalle de confiance des paramètres, valeur de  $p$  et calcul de valeur critique) {Palisade, 2013}.

Les résultats sont classés ensuite par ordre selon les résultats obtenus aux tests statistiques : Akaike's Information Criterion (AIC) ou Bayes Information Criterion (BIC). Au préalable, les tests du chi carré, d'Anderson-Darling (A-D), ou de Kolmogorov-Smirnov (K-S), mesurent le degré de correspondance entre la distribution estimée et les données d'entrées, c'est-à-dire la qualité d'ajustement d'une fonction aux données. Dans le cas de grands échantillons, la valeur numérique de ces tests peu éventuellement servir à classer les différents modèles entre eux (comparaison d'ajustement). Cependant, les tests de « critère d'information » (AIC, BIC) sont mieux adaptés à cette tâche. Ils se basent sur le principe de parcimonie : à qualité d'ajustement égale la meilleure fonction sera celle qui utilise le moins de paramètres. Les statistiques AIC et BIC sont calculées par la fonction logarithmique de vraisemblance {Palisade, 2013} :

$$I(\beta) = \ln L(\beta) = -n \ln(\beta) - \frac{1}{\beta} \sum_{i=1}^n X_i$$

$$BIC = k \ln n - 2 \ln L$$

*L* représente la fonction de vraisemblance  
*k*, le nombre de paramètres estimés pour l'ajustement  
*n*, le nombre de points

Plus la valeur numérique du test AIC ou BIC est petite, plus la fonction est parcimonieuse. En pratique, le logiciel @RISK présente les résultats AIC ou BIC uniquement pour les fonctions de distribution dont la qualité d'ajustement est acceptable au test du chi carré ou d'Anderson-Darling ou de Kolmogorov-Smirnov. Sauf situation particulière, le manuel de l'utilisateur @RISK, recommande, pour classer les fonctions entre elles, d'utiliser le test AIC qui semble moins pénaliser le nombre de paramètres utilisés pour l'ajustement que le test BIC {Palisade, 2013}.

En pratique, l'ajustement des distributions sur les données d'exposition sera réalisé selon les options suivantes :

- ✓ limite inférieure de la distribution contrainte à être zéro,
- ✓ limite supérieure incertaine (déterminée par simulation),
- ✓ toutes les fonctions de distribution proposées par @RISK sont testées,
- ✓ la fonction « supprimer les ajustement douteux » est activée.

Pour que les tests statistiques qui permettent d'identifier les fonctions douteuses soient calculés par @RISK il faut activer l'utilitaire de bootstrap paramétrique (tests chi carré, et les tests de Kolmogorov-Smirnov et Anderson-Darling). Le nombre de ré-échantillonnages est fixé à 1 000 et le niveau de confiance paramétrique égale à 95%.

### **2.6.2. Organisation des données pour l'évaluation des impacts**

Lorsque la distribution des expositions n'est pas de forme « normale », elle peut être décrite de manière simple par la valeur des quartiles ou de tout autre percentile approprié. Dans le cas particulier des quartiles, la population est répartie en 4 groupes : ceux dont l'exposition est comprise entre zéro et le 25<sup>ème</sup> percentile (P25), puis ceux de P25 à P50, puis de P50 à P75 et enfin de P75 à maximum. Lorsque l'échantillon de population présente des résultats d'analyses inférieurs à la limite de quantification analytique (LQA), il y a un groupe de plus : ceux dont l'exposition est comprise entre 0 et la LQA. Pour ce groupe particulier une valeur moyenne sera calculée selon la méthode  $\beta$ -substitution appelée «  $\beta$ M ». Finalement, l'exposition moyenne dans chaque groupe sera calculée de la manière suivante :

- 1<sup>er</sup> groupe (expositions <LQA) : valeurs moyenne  $\beta$ -substitution (appeler «  $\beta$ M »)
- 2<sup>ème</sup> groupe (exposition entre  $\beta$ M et P25) : moyenne géométrique de  $\beta$ -substitution et P25.
- 3<sup>ème</sup> groupe (exposition entre P25 et P50): moyenne arithmétique P25 et P50.
- 4<sup>ème</sup> groupe (exposition entre P50 et P75): moyenne arithmétique de P50 et P75.
- 5<sup>ème</sup> groupe (exposition entre P75 et max): moyenne géométrique P75 et max.

Si la proportion de résultats < LQA dépasse 25 %, alors le deuxième groupe prend la valeur moyenne géométrique de  $\beta$ M à P50 et il n'y a plus que 4 groupes d'exposition. Si la proportion de résultats < LQA dépasse 50 %, alors le deuxième groupe prend la valeur moyenne géométrique de  $\beta$ M à P75 et il n'y a plus que 3 groupes d'exposition.



## 2.7. EVALUATION DES RISQUES ET DES IMPACTS SANITAIRES

Le risque étant la probabilité de survenue d'un danger, les impacts sont le nombre de cas attendus dans une population soumise à cette probabilité. Si l'on connaît la relation entre le niveau d'exposition à un produit chimique et la probabilité individuelle qu'un danger survienne (le risque ou la réponse), ce que l'on appelle ici la fonction exposition-risque, alors pour tout niveau d'exposition d'un individu on peut calculer le risque d'être victime de l'effet néfaste (le danger). Lorsque l'on connaît le nombre de personne ayant le même niveau d'exposition on peut, en le multipliant par la valeur du risque, calculer le nombre de cas attendus. Dans ce chapitre sont présentées les équations utilisées pour estimer les risques puis les impacts. Deux scénarios sont envisagés : 1. estimer les risques et impacts sans seuil d'exposition ; 2. les estimer en considérant un seuil d'exposition en dessous duquel la probabilité que le danger survienne est nulle.

### 2.7.1. Sans seuil de dose

#### 2.7.1.1. Risques

Les excès de risque pour les effets chroniques du chlordécone en fonction des niveaux d'expositions seront calculés avec les équations suivantes :

$$\textbf{Équation 5 : } ER = FER \times Exp_i \times PT$$

*ER* = excès de risque pour un niveau d'exposition donné (sans unité) ;

*FER* = fonction exposition-réponse ( $\{\mu\text{g}/\text{l}_{\text{sang}}\}^{-1}$ ) ;

*Exp* = niveau d'exposition « i » ( $\mu\text{g}/\text{l}_{\text{sang}}$ )

*PT* = pondération temporelle uniquement pour les effets cancérogène =  $\frac{1}{70}$

$$\textbf{Équation 6 : } FER_i = FER_e \times CP \times FC_{i/e}$$

*FER<sub>i</sub>* = FER exprimée en dose interne ( $\{\mu\text{g}/\text{l}_{\text{sang}}\}^{-1}$ )

*FER<sub>e</sub>* = FER exprimée en dose externe ( $\{\text{mg}/\text{kg}/\text{j}\}^{-1}$ ) ;

*CP* = changement d'unité pondérale :  $10^{-3} \text{ mg}/\mu\text{g}$

*FC<sub>i/e</sub>* = Facteur de conversion dose externe / dose interne ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j})/(\mu\text{g}/\text{l})$ .

Les fonctions expositions-réponses (FER) dérivées précédemment seront utilisées. Elles seront exprimées en risque absolu, ce qui permet de les utiliser sans avoir besoin de connaître l'incidence de base dans la population. Les FER des cancers sont données pour une exposition vie entière ; les risques sont calculés pour une exposition d'un an. Il faudra donc ajuster les FER cancérogènes sur la durée de vie humaine standard : 70 ans.

Les expositions de la population guadeloupéenne ne sont pas homogènes. Elles peuvent varier en fonction de la profession (agriculteur), du lieu de résidence (zone contaminée) et de la consommation de certains aliments locaux. La meilleure façon de tenir compte de cette variation dans l'évaluation des risques sans faire une hypothèse quant à la loi de probabilité sous-jacente est d'utiliser les valeurs des quartiles de la distribution présentées précédemment.

Les FER dérivées d'études animales sont généralement exprimées en mg/kg/j. Ce sont les doses expérimentales. Elles représentent la quantité ingérée par les animaux, et sont appelées « doses externes » avec un indice « e » pour FER et Expo. Un facteur de conversion dose externe / dose interne ( $FC_{e/i}$ ) doit être dérivé à partir des données pharmacocinétiques disponibles. Le  $FC_{e/i}$  obtenu sera utilisé ici pour convertir les FER animales en FER humaines.

#### *2.7.1.2.Prise en compte de l'incertitude des paramètres*

Dans le modèle d'excès de risques, les deux paramètres sont incertains. La variabilité des expositions est prise en compte par la stratification de la distribution en quartile. La variabilité des fonctions expositions-réponses est représentée par le paramètre le plus variable dans la dérivation des FER.

#### *2.7.1.3.Impacts*

Les impacts sanitaires sont définis comme le nombre de cas dus aux expositions de la population au chlordécone. Ils sont calculés pour une année d'exposition simplement en multipliant le nombre de personnes exposées par la valeur de l'excès de risque annuel :

### **Équation 7 : $I = ER \times n$**

*I = impact (nombre de cas) ;*

*ER = excès de risque pour un niveau d'exposition donné (sans unité) ;*

*n = nombre de personnes exposées à ce niveau.*

Les impacts en nombre de cas, étant par la suite monétarisés via les années de vies perdues en bonne santé, doivent être exprimés en nombre de décès.

#### *2.7.1.4. Population concernée*

Les sources d'information sur les données démographique en France sont plurielles. Sans porter de jugement sur leurs qualités respectives, on a choisi d'utiliser les données officielles du recensement démographique national réalisé par l'INSEE. Il se base sur les données d'état civil pour la Guadeloupe {INSEE, 2006}. On verra dans le chapitre suivant que le calcul des bénéfices attribuables aux actions de prévention est estimé par la différence entre les impacts avant la mise en place des actions de prévention et les impacts estimés après la mise en place de ces actions. La charnière avant / après est l'année 2003. Pour la période avant 2003, l'année de référence est l'année 2002 et pour la période après 2003 l'année de référence est l'année 2006. L'INSEE donne un taux de croissance annuelle de la population entre 1999 et 2005 de 1,2 %. Les effectifs de l'année 2006 sont donc extrapolés à partir de ceux de l'année 2005 avec une croissance de 1,2 %.

#### **2.7.2. Avec seuil de dose**

Les agences de sécurité sanitaire, WHO, ATSDR, US-EPA et AFSSA qui ont évalué les risques du chlordécone considèrent que l'effet critique (atteintes rénales) connaît un seuil biologique de dose sans effet, à l'exception du risque de cancer du foie tel qu'évalué par l'US-EPA {AFSSA, 2003 ; AFSSA, 2007-b ; ATSDR, 1995 ; US-EPA, 2009-a ; WHO, 1984}. Après avoir évalué les risques sans seuil on propose de refaire l'évaluation en introduisant un seuil de dose sans effet pour comparer les résultats des deux approches.

Le seuil collectif sans effet du chlordécone n'est pas connu. Pour des raisons pratiques on va considérer qu'il est égal à la valeur toxicologique de référence choisie par les agences de sécurité sanitaire : 0,5 µg/kg/j pour les adultes et de 0,165 µg/kg/j pour les effets sur le développement. Ce dernier est la moyenne des deux doses de référence (RfD) issues du profil toxicologique de l'US-EPA concernant des effets sur le développement {US-EPA, 2009A}. La première dérive d'une étude qui montre, chez le rat Fisher exposé in utero via l'alimentation maternelle, un retard de croissance du poids corporel 100 jours après la naissance (RfD<sup>15</sup>=0,03 µg/kg/j ; Squibb, 1982). La deuxième dérive d'une étude chez la souris exposée in utero via l'alimentation maternelle où l'on observe une réduction significative de la taille des portées (RfD=0,3 µg/kg/j ; Good, 1965). Ces deux doses de références correspondent à l'exposition des mères pendant la gestation, le seuil de 0,165 µg/kg/j s'applique à l'exposition des femmes enceintes et non pas à celle des nouveau-nés (mesurée par la concentration de chlordécone au sang du cordon).

Une manière simple et approximative de prendre en compte un seuil de dose dans l'évaluation quantitative des risques serait de multiplier les résultats sans seuil par la proportion de la population exposée au-dessus du seuil. Cependant, quelle que soit la vraie forme de la relation exposition réponse, la fraction de population au-dessus du seuil n'est pas ce qui importe, mais plutôt la fraction de l'exposition collective cumulée qui est supérieure au seuil {Spadaro, 2008}. L'exposition collective est la somme des expositions individuelles  $Exp_i$  de la population. La fraction cumulée d'exposition au-dessus du seuil ( $F_{thr}$ ) est calculée, sous l'hypothèse que la distribution des expositions suit une loi log normale, au moyen de l'équation suivante :

$$\text{Équation 8 : } F_{thr} = \frac{\sum_{i=p_{thr}}^p Exp_i}{\sum_{i=0}^p Exp_i}$$

$F_{thr}$  = fraction cumulée d'exposition au-dessus du seuil (-)  
 $p$  = probabilité cumulée d'exposition,  
 $p_{thr}$  probabilité cumulée d'exposition au-dessus du seuil,  
 $Exp_i$  = exposition individuelle.

Toutes choses étant égales par ailleurs, les impacts tenant compte d'un seuil de dose sans effet sont obtenus en multipliant les impacts sans seuil par la fraction cumulée d'exposition au-dessus du seuil :

---

<sup>15</sup> RfD : reference dose (dose de référence), appellation de l'US-EPA pour le seuil sans effet.

**Équation 9 :  $I_{thr} = I \times F_{thr}$**

*$I_{thr}$  = impact en tenant compte d'un seuil de dose sans effet (nombre de cas)*

*$I$  = impact sans seuil de dose sans effet (nombre de cas) ;*

*$F_{thr}$  = fraction cumulée d'exposition au-dessus du seuil (-)*

### **2.7.3. Evaluation alternative avec les données d'expositions externes**

Une des hypothèses de cette étude est d'exclure les estimations indirectes de l'exposition (appelées expositions externes) parce qu'elles sont mal corrélées aux chlorderconémies {Guldner, 2010}. Cependant, un travail important d'évaluation des expositions externes est produit par l'agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation. Il est donc intéressant de pouvoir comparer les résultats obtenus avec les expositions internes (chlorderconémies) aux résultats que l'on obtiendrait si l'évaluation des risques était basée sur les données d'expositions externes (quantité d'aliment consommé  $\times$  concentration de chlordercone dans l'aliment). Seul deux paramètres de l'évaluation changent : la valeur des expositions et la fraction de population dont l'exposition dépasse le seuil. Ces deux informations seront recherchées dans les rapports officiels de l'agence nationale de sécurité sanitaire {AFSSA, 2005a, 2007a et 2008, ANSES, 2011}.

## **2.8.COUTS DES IMPACTS ET BENEFICES DE LA PREVENTION**

### **2.8.1. Impacts en année de vie perdue**

Pour estimer la valeur économique des impacts sanitaires il suffit de connaître leur valeur unitaire. Pour les risques chroniques la meilleure approche est fondée sur les concepts d'années de vies perdues « en bonne santé » (DALY<sup>16</sup>) et de valeur d'une année de vie (VOLY)<sup>17</sup> {Rabl, 2003 ; Rabl, 2014}. Il existe différentes sources d'informations sur les DALYs. Pour uniformiser la qualité scientifique des DALYs qui seront utilisées dans cette étude, on se basera sur les données produites par l'organisation mondiale de la santé (OMS) pour évaluer le fardeau des maladies humaines {WHO, 2013}. Les DALYs utilisés pour cette étude proviendront des estimations de l'OMS pour la France pendant les années 2000 et 2012 {WHO, 2014a ; WHO, 2014b}. Les données de l'OMS fournissent le nombre de cas par an et le nombre correspondant de DALYs. Pour obtenir une valeur de DALY unitaire on divise le nombre de DALYs par le nombre de cas.

Dans cette étude, l'année de référence pour toutes les valeurs monétaires est 2006. Entre 2000 et 2012 on note une certaine évolution des valeurs aussi nous avons réalisé une interpolation simple des valeurs des années 2000 et 2012 pour obtenir la valeur de 2006. Ceci est possible parce que la méthode de calcul de l'OMS n'a pas changé entre 2000 et 2012 {WHO, 2013}. L'évolution constatée est donc due à l'évolution des taux d'incidence, des taux de mortalité et de l'âge au moment du décès.

### **2.8.1. Valeur d'une année de vie perdue**

Plusieurs méthodes permettent d'estimer la valeur d'une année de vie perdue (VOLY). L'OCDE recommande, dans le cas des études d'aide à la décision pour les politiques

---

<sup>16</sup> Disability Adjusted Live Year (année de vie ajusté sur le handicap)

<sup>17</sup> Value Of Live Year (valeur d'une année de vie)

publiques, d'utiliser l'évaluation contingente à partir d'enquêtes sur le consentement à payer pour éviter un risque mortel standard {OECD, 2006}. Une étude réalisée au Royaume Uni, en Italie et en France entre 2001 et 2003 visait précisément cet objectif {Alberini, 2006}. L'estimation centrale est de 41 975 £ (GBP) par année de vie. Cette valeur est convertie en euros (€) en considérant un taux de change moyen en 2002 égal à 1,6 € par GBP. Cette valeur est ensuite ajustée sur l'inflation entre 2002 et 2006 avec les taux officiels de l'INSEE<sup>18</sup>.

**Table 2 : VOLY values from OECD, 2006.**

Currencies	VOLY (Chilton study)	VOLY (Markandya study, 5/1000 risk change)	VOLY (Markandya study, 1/1000 risk change)
<b>GBP 2002</b>	22 080	41 975	94 334
<b>€ 2002</b>	35 328	67 160	150 934
<b>€ 2006</b>	38 090	72 411	162 735

GBP = Great Britain Pound

€ 2002 = GBP × 1.6; € 2006 = € 2002 × 1.078.

Si l'on connaît le nombre d'années de vies perdues en bonne santé par cas et la valeur d'une année de vie perdue alors on peut simplement estimer la valeur économique d'un cas en multipliant le DALY par la VOLY. Le coût des impacts est calculé selon l'équation suivante :

**Équation 10 :  $CI = I \times DALY \times VOLY$**

*CI = Coût des Impacts (€)*

*I = impact avec ou sans seuil (nombre de décès)*

*DALY = Disability Adjusted Life Year (yr./case)*

*VOLY = Value of Life Year (€/yr.)*

## 2.8.2. Estimations des bénéfices sanitaires

On définit ici les bénéfices de la prévention comme correspondant au nombre de cas évités. Ce sont donc des bénéfices strictement sanitaires et encore limités au seul indicateur qu'est la

<sup>18</sup> <http://www.insee.fr/fr/themes/series-longues.asp?indicateur=inflation>

valeur d'une année de vie humaine. Cet indicateur considéré comme de nature holistique et étant très incertain, même au plan sanitaire il n'est pas sûr qu'il capture toute la valeur. De plus, il existe d'autres bénéfices liés aux actions de prévention qui ne sont pas inclus dans la valeur d'une année de vie humaine. Ces autres bénéfices peuvent être dans des domaines comme le développement économique, le bien être individuel, la dynamique sociale, etc.

On ne connaît pas avec précision quelle est la réduction des expositions au chlordécone attribuable aux différentes actions de prévention, parce qu'il n'y a pas eu, jusqu'en 2013, d'études spécifiquement dédiées à cette question. Par simplification on considère que le bénéfice annuel de la prévention est à peu près égal à la différence entre les impacts d'une année avant toute action de prévention et les impacts d'une année après leur mise en place. Les FER étant linéaires, le nombre de cas évités est directement proportionnel à la baisse des expositions. Les bénéfices économiques attribuables aux actions de prévention seront estimés par la différence entre le coût des impacts durant l'année 2002 et le coût des impacts durant l'année 2006.



## **2.9.COUTS DES PROGRAMMES DE PREVENTION**

La comparaison coût/bénéfice en sécurité sanitaire est un moyen utile pour hiérarchiser les priorités. Si l'on est capable d'estimer les bénéfices sanitaires d'une action via le nombre de cas évités puis l'estimation des gains monétaires correspondants, il faut pouvoir mettre en regard les coûts des actions ayant permis d'éviter les cas. Chaque action pouvant avoir une efficacité préventive variable, ainsi que des coûts pas forcément proportionnels à leur efficacité, la comparaison coût/bénéfice fournit des informations permettant d'apprécier plus précisément la situation.

Concernant la prévention des expositions au chlordécone aux Antilles françaises, on cherche toutes les informations pertinentes sur les sites des institutions comme les ministères chargés : de la santé, de l'environnement de l'agriculture, ou leurs agences techniques l'InVS, l'ANSES, etc...

## **2.10. ANALYSES DE SENSIBILITE**

### **2.10.1. Modèles analysés**

L'analyse de sensibilité effectuée sur les variables d'entrées et les sorties d'un modèle permet d'identifier les variables les plus influentes sur le résultat. En raison des hypothèses prises sur les faibles doses et les FER qui en découlent il est apparu intéressant d'identifier parmi les variables utilisées celles qui influencent le plus les résultats finaux. D'une part, cela permet de voir si les résultats dépendent principalement du fait que l'on considère les relations entre l'exposition et la réponse sans seuil à faible dose. D'autre part, on peut ainsi hiérarchiser les paramètres du risque, ce qui est souvent utile pour orienter les actions.

Plusieurs modèles sont utilisés dans cette étude. Globalement il y a un modèle par effets retenus : la promotion des cancers du foie et de la prostate, l'altération du développement cognitif et les atteintes graves à la fonction rénale. Le choix de ces quatre effets résulte de l'analyse systématique des modes d'actions dont les détails sont présentés plus loin (chapitre 3.2). On fera l'analyse de sensibilité sur les modèles de coûts des impacts parce qu'ils utilisent toutes les variables d'intérêt : les FER, les expositions, le facteur de conversion externe/interne ( $FC_{e/i}$ ), les DALYs et la VOLY. Le nombre de personnes exposées intervient dans les calculs de coûts mais il n'a pas été jugé intéressant de le considérer comme variable même s'il l'est réellement parce que cette variation n'est pas « décidable », contrairement aux actions de prévention. Les quatre modèles de coût analysés sont les suivants :

## Cancer du foie :

$$\text{Équation 11 : } CI = \frac{FER \times CP \times FC_{e/i}}{70 \text{ ans}} \times Exp \times n \times DALY \times VOLY$$

*Les paramètres en caractères gras sont considérés comme invariables dans le modèle*

*CI = Cout des impacts (€/an)*

*FER = fonction exposition risque ((mg/kg/j)<sup>-1</sup>)*

*CP = changement d'unité pondérale = 10<sup>-3</sup> mg/μg*

*FC<sub>e/i</sub> = facteur de conversion exposition externe / exposition interne ((μg/l)/(μg/kg/j))*

*70 ans = durée standard de la vie humaine*

*Exp = exposition de la population (μg/l)*

*n = nombre de personnes exposées (sans)*

*DALY: Disability adjusted live year (year/case)*

*VOLY: Value of Live Year (€/year)*

## Cancer de la prostate :

$$\text{Équation 12 : } CI = \frac{FER}{70 \text{ ans}} \times Exp \times n \times DALY \times VOLY$$

*Les paramètres en caractères gras sont considérés comme invariables dans le modèle*

*CI = Cout des impacts (€/an)*

*FER = fonction exposition risque ((μg/l)<sup>-1</sup>)*

*70 ans = durée standard de la vie humaine*

*Exp = exposition de la population (μg/l)*

*n = nombre de personnes exposées (sans)*

*DALY: Disability adjusted live year (year/case)*

*VOLY: Value of Live Year (€/year)*

## Atteintes rénales :

$$\text{Équation 13 : } CI = FER \times \mathbf{CP} \times FE_{e/i} \times Exp \times \mathbf{n} \times DALY \times VOLY$$

*Les paramètres en caractères gras sont considérés comme invariables dans le modèle*

*CI = Cout des impacts (€/an)*

*FER = fonction exposition risque ((mg/kg/j)<sup>-1</sup>)*

***CP** = changement d'unité pondérale = 10<sup>-3</sup> mg/μg*

*FC<sub>e/i</sub> = facteur de conversion exposition externe / exposition interne ((μg/l)/(μg/kg/j))*

*Exp = exposition de la population (μg/l)*

***n** = nombre de personne exposées (sans)*

*DALY: Disability adjusted live year (year/case)*

*VOLY: Value of Live Year (€/year)*

## Développement cognitif :

$$\text{Équation 14 : } CI = FER \times Exp \times \mathbf{n} \times QI$$

*Les paramètres en caractères gras sont considérés comme invariables dans le modèle*

*CI = Cout des impacts (€/an)*

*FER = fonction exposition risque ((QI perdu par μg/l<sub>cordon</sub>)<sup>-1</sup>)*

*Exp = exposition de la population (μg/l<sub>cordon</sub>)*

***n** = nombre de personnes exposées (sans)*

*QI = coût de la perte d'un point de QI (€/point QI)*

### 2.10.2. Méthode d'analyse

L'analyse de sensibilité est réalisée avec le logiciel @RISK7. Elle repose sur le calcul des coefficients de corrélation des rangs de Spearman. Ils s'interprètent comme un coefficient de corrélation de Pearson (le célèbre R<sup>2</sup>) mais présente l'avantage par rapport au R<sup>2</sup> de ne pas être biaisés par les formes de distribution non normale. II est calculé entre la variable de sortie (ici le coût des impacts) et chaque variable d'entrée du modèle. Plus la corrélation entre l'entrée et la sortie est grande, plus l'entrée est significative dans la détermination de la valeur de sortie. Ce coefficient se calcule sur la base du rang de classement des valeurs, et non des valeurs elles-mêmes.

Le « rang de classement » d'une valeur est déterminé par sa position dans la plage min max des valeurs possibles de la variable. @RISK génère des valeurs échantillonnées par simulation Monté Carlo. Elles sont ensuite classées par rang et le logiciel utilise les cotes de rang de Van Der Waerden basées sur la fonction inverse de la distribution normale. Dans un deuxième temps, un ensemble de nombres aléatoires (compris entre 0 et 1) à utiliser dans l'échantillonnage est généré pour chaque variable. Ces nombres aléatoires sont ensuite classés par ordre de rangs croissants. Pour chaque variable, le plus petit nombre aléatoire est utilisé dans l'itération associée à la plus petite cote de rang, le plus petit nombre aléatoire suivant est utilisé dans l'itération associée à la plus petite cote de rang suivante, et ainsi de suite. Cet arrangement basé sur le classement par ordre de rang pour tous les nombres aléatoires, jusqu'à ce que le plus grand soit utilisé dans l'itération dotée de la plus grande cote de rang {Palisade, 2013}. Dans @RISK, ce processus de réorganisation des nombres aléatoires se produit avant la simulation. Il produit un ensemble de nombres aléatoires appariés, pouvant être utilisés dans l'échantillonnage à chaque itération de la simulation. Cette méthode de corrélation est qualifiée d'approche « indépendante de la distribution » car n'importe quels types de distributions peuvent être corrélés. L'intégrité des distributions originales est conservée. Les échantillons qui en résultent pour chaque distribution reflètent la fonction de distribution en entrée dont ils sont tirés.

@RISK utilise les techniques d'échantillonnage Monte Carlo et Hyper cube latin. Les distributions de résultats possibles pour chaque variable du modèle selon la fonction choisie et les paramètres entrés. Le nombre d'itération est par défaut fixé à 1000.

### **2.10.3. Caractéristiques des variables et des simulations**

Pour chaque variable il faut entrer dans le logiciel @RISK la fonction de distribution et les paramètres caractérisant cette fonction. Pour les expositions on utilisera les résultats obtenus lors de la comparaison d'ajustement décrite au chapitre méthodologique sur les expositions (chapitre 2.6.1). Les calculs d'ajustements donnent aussi les paramètres estimés pour chaque fonctions acceptables c'est-à-dire celles dont les tests du chi carré, de Kolmogorov-Smirnov et de Anderson-Darling sont non significatifs. Pour les autres variables, FER,  $FC_{e/i}$ , VOLY,

DALY, les vraies fonctions de distributions ne sont pas connues et l'on ne dispose pas d'informations permettant de les caractériser comme pour les expositions. A défaut, trois fonctions seront testées : normale, triangulaire, uniforme. Les paramètres classiques de la fonction normale sont la moyenne et l'écart type. Lorsque ces paramètres ne sont pas connus, @RISK permet de caractériser la fonction avec des paramètres secondaires qui sont pour la fonction normale la valeur du 5<sup>ème</sup> percentile et celle du 95<sup>ème</sup>. Pour la fonction triangulaire trois paramètres sont nécessaires : la moyenne le minimum et le maximum. A défaut, ces valeurs peuvent être substituées par le 50<sup>ème</sup> percentile, le 5<sup>ème</sup> et le 95<sup>ème</sup>. Pour la fonction uniforme deux paramètres sont utilisés la valeur minimale de la distribution et la valeur maximale. Les valeurs paramétriques de chacune des variables font parties des résultats obtenus lors des étapes précédentes. On ne peut pas les présenter ici, elles seront présentées dans le chapitre résultats de l'analyse de sensibilité.

Lorsque cela apparaît nécessaire on peut ajouter des propriétés particulières à chaque fonction de distribution. Par exemple la fonction de distribution normale accepte les valeurs négatives. Aucune des variables d'entrées dans les quatre modèles de coûts n'est censée prendre une valeur négative. En tant que de besoin une troncature à zéro sera imposée aux fonctions de distribution définies dans @RISK. A priori il n'y pas de raison de souhaiter une troncature haute dans aucune des variables. L'échantillonnage sera donc laissé libre pour les valeurs hautes de chaque distribution.

## 3. RESULTATS

### 3.1. RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES

En avril 2013, les bases de données bibliographiques Pub Med et Toxline rapportent respectivement 568 et 1 724 références sur le chlordécone. Après l'application des critères d'exclusion on dispose d'une base d'environ 350 références intéressant diverses étapes de l'évaluation des risques liés au chlordécone. Les principales causes d'exclusion sont les doublons (entre bases de données mais aussi dans une même base), les résumés de conférences (principalement issus de Toxline) et les articles hors sujet. Dans les articles retenus la première publication est datée de 1967 {Smith, 1967} la dernière de 2013 {Boucher, 2013}, les vingt premières années étant clairement plus productives que les suivantes.

Une centaine d'articles concernant l'amplification par le chlordécone des effets hépatotoxiques des halométhanés : tétrachlorure de carbone ( $\text{CCl}_4$ ), du chloroforme ( $\text{CHCl}_3$ ), du bromoforme ( $\text{BrCCl}_3$ ); et de l'acétaminophène, du 1,3-butanediol, des biphényles polychlorés (PCB) ou poly bromé (PBB) ont été exclus (cf. Annexe 1). Leur objectif n'est pas de comprendre le mécanisme d'action du chlordécone mais celui des autres substances. De plus, il s'agit de toxicités aiguës principalement axées sur la létalité, registre intéressant les expositions professionnelles mais non pertinent pour les expositions faibles et chroniques. Il semble que la synergie toxique ne s'exprime qu'à dose élevée (par ex. : 10 mg/kg de chlordécone + 10 mg/kg de  $\text{CCl}_4$ ), et serait rapidement réversible chez les animaux survivants.

## 3.2.DANGERS DU CHLORDECONE A FAIBLE DOSE CHRONIQUE

### 3.2.1. Préambule

La plupart des études disponibles sur les mécanismes d'actions toxiques du chlordécone ont été entreprises après la découverte, en 1975, d'une cohorte de travailleurs intoxiqués, faute d'hygiène industrielle adaptée, dans une usine (Life Science Product Corporation) de fabrication à Hopewell (Virginie, USA). Ces études chez l'animal avaient donc pour but de mieux comprendre les mécanismes d'action sous-jacents aux effets observés chez les ouvriers intoxiqués. Il est apparu utile de présenter en préambule, une synthèse des manifestations cliniques observées à l'époque chez les ouvriers d'Hopewell et les résultats du suivi d'une petite cohorte de ces travailleurs pendant quelques années.

Le 11 juillet 1975, le premier cas d'intoxication est détecté par l'analyse de sang d'un employé se plaignant de tremblements incontrôlables. La concentration de chlordécone dans le sang (chlordéconémie) de ce cas index atteint 7 500 µg/l. Les investigations fédérales découvrent un désastre industriel et environnemental. Parmi les 133 personnes ayant été employées dans l'usine de Life Science Product Corporation, entre novembre 1973 et juillet 1975, 76 ont développé des symptômes d'intoxications {Taylor, 1978 ; Cannon, 1978}. De plus, le chlordécone est détecté dans le sang de 94 % des membres de leurs familles, chez 72 % des ouvriers travaillant dans la même zone industrielle et chez 19 % des habitants de la localité voisine {Taylor, 1978}. L'usine est fermée le 24 juillet 1975.

Les tremblements et l'opsoclonus<sup>19</sup> sont les deux symptômes majoritaires chez les employés intoxiqués. Ils apparaissaient de 5 jours à 8 mois après le début de l'exposition. Aucun des ouvriers exposés directement n'a été employé plus d'un an dans l'usine. Les dosages de chlordéconémie indiquent une concentration moyenne de 2 530 µg/l chez les ouvriers atteints de tremblements et de 600 µg/l chez les ouvriers asymptomatiques. Les principaux signes de toxicités observés étaient :

---

<sup>19</sup> L'**opsoclonus** correspond à des saccades involontaires, multidirectionnelles oculaires. Ce mouvement involontaire persiste lors de la fermeture des yeux et lors du sommeil. Il s'accompagne volontiers de myoclonies. (<http://fr.wikipedia.org/>)



- ✓ Tremblements,
- ✓ Opsoclonus,
- ✓ Altération de la démarche,
- ✓ Hépatomégalies et splénomégalies,
- ✓ Eruption cutanée,
- ✓ Changement mental et faiblesse musculaire,
- ✓ Oligospermie ou réduction du compte spermatique,
- ✓ Douleurs articulaires,
- ✓ Céphalées ou perte de poids (jusqu'à 60 livres en 4 mois = - 27 kg)

Trois des 9 personnes ayant déclaré des céphalées étaient porteuses de pseudotumeurs cérébrales, connues notamment dans le cas de surconsommation de la vitamine A {Taylor, 1985}. Sur les 23 patients ayant déclaré des troubles nerveux, 16 ont été revus 5 à 7 ans plus tard. Une personne étant encore objectivement atteinte de tremblements cliniquement pathologiques six ans après cessation de l'exposition, une autre avait un taux de triglycérides élevé. La quantité et la qualité des spermatozoïdes étaient redevenues normales chez 7 des 8 personnes testées. On rapporte également que parmi celles-ci, trois ont enfanté pendant la période de suivi. Chez 12 patients testés il n'y avait plus de chlordécone détectable dans le sang et très peu dans le compartiment adipeux (5 à 29 ppb). Seule la persistance des tremblements semble pouvoir résulter de l'intoxication initiale au chlordécone {Taylor, 1982 ; Taylor, 1985}.

Un travail de synthèse comparant les effets toxiques du chlordécone chez l'homme et chez l'animal, publié en 1982 puis actualisé en 1992, montre que tous les effets cliniquement attestés chez l'homme ont été reproduits chez l'animal {Guzelian, 1982 ; Guzelian, 1992}. Néanmoins, d'autres effets se sont produits chez l'animal qui n'ont pas été observés chez les ouvriers d'Hopewell pourtant plus fortement exposés, notamment :

- ✓ l'anémie,
- ✓ l'hyperplasie surrénalienne,
- ✓ l'augmentation des hormones folliculostimulantes,
- ✓ la baisse des hormones lutéinisantes,
- ✓ l'hypercholestérolémie,
- ✓ l'hypotriglycémie,
- ✓ l'élévation de la protéinurie

L'absence d'élévation de la protéinurie, marqueur précoce d'atteintes rénales, chez les ouvriers d'Hopewell est un fait remarquable pour l'évaluation des risques. Guzzelian note que les rats recevant une dose d'environ 1 ppm pendant un mois montrent des changements histopathologiques au niveau des tubules rénaux et ceux recevant une dose de 5 ppm développent des glomérulopathies accompagnées d'une élévation marquée de la protéinurie en à peine six mois. Chez les ouvriers, des analyses d'urine répétées ainsi que des mesures d'urée et de créatinine sérique sont restées normales {Guzzelian, 1982}. Cette différence connue de longue date ne plaide pas en faveur du choix des atteintes rénales comme effet critique chez l'homme.

Au total, il semble que les effets toxiques **aigus** du chlordécone, s'ils sont **graves** et parfois très spécifiques<sup>20</sup>, sont **réversibles** après arrêt de l'exposition. Par ailleurs, le chlordécone produit des effets chez l'animal de laboratoire qui ne sont pas observés chez l'homme en dépit d'expositions humaines très largement supérieures aux doses expérimentées chez l'animal (situation peu commune). L'absence de femme dans la cohorte de travailleurs intoxiqués fait peser une incertitude sur ces résultats. De même, on ne sait rien des effets **chroniques à long terme** du chlordécone pour deux raisons : 1) les travailleurs d'Hopewell n'ont pas été exposés sur de longues périodes (quelque mois seulement), 2) les investigations cliniques pratiquées lors du suivi n'ont pas porté sur d'éventuelles séquelles hépatiques<sup>21</sup> malignes ou non, ni sur d'autres localisations cancéreuses, ni sur d'éventuels effets chez les descendants conçus par des hommes ou des femmes pendant l'exposition ou les mois suivants.

---

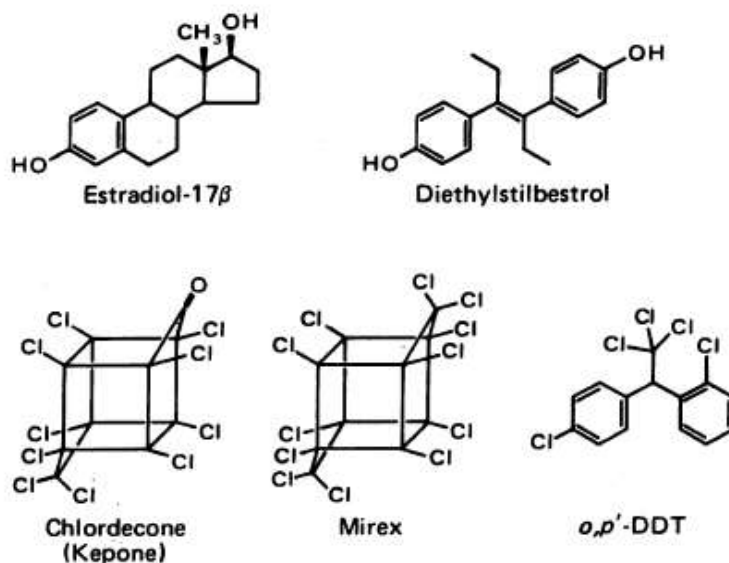
<sup>20</sup> Par exemple l'opsoclonus était jusqu'alors inconnu dans les intoxications chimiques {Taylor, 1985}.

<sup>21</sup> Excepté le dosage sanguin des triglycérides

### 3.2.2. Mode d'action sur le système endocrinien

Le chlordécone est un perturbateur endocrinien connu chez l'homme. Il se lie aux récepteurs des œstrogènes (ER $\alpha$ ) chez l'homme avec une force relative à l'estradiol allant de 0,025 % à 1,32 % selon les tissus (cf. Table 3). Sa capacité de liaison à l'ER $\beta$  est plus incertaine. Dans un même tissu, l'ampleur de la réponse peut varier d'un facteur 20 (sein / rein), sans que la dose initiale ne soit corrélée à cette variabilité (cf. Figure 2). Aucune étude n'avait pour objectif de déterminer l'étendue des variations interindividuelles possibles aussi le facteur 20 doit être considéré comme un ordre de grandeur minimum. Dans leur ensemble, ces résultats ne présagent pas des effets néfastes qui pourraient découler des capacités de liaison ou de compétition du chlordécone sur les récepteurs hormonaux. Tout dépend de la cascade d'effets qui résultera de ces interactions.

L'affinité du chlordécone pour les ER n'était pas évidente *a priori* en raison d'une structure chimique sans cycle benzénique (voir ci-dessous) contrairement au 17 $\beta$ -œstradiol, ligand naturel des ER, ainsi que le diethylstilbestrol et le DDT auxquels le chlordécone est souvent comparés {Hammond, 1979}.



Les études expérimentales humaines disponibles sur la capacité du chlordécone à se lier aux récepteurs des œstrogènes (ER $\alpha$  et  $\beta$ ) ont utilisé différentes lignées de cellules tumorales humaines : HePG2 (foie) {Yoon, 2000 ; Yoon, 2001 ; Li, 2013}, HeLa (col de l'utérus) {Lemaire, 2006 ; Li, 2013}, MCF-7 ou MBA-MB-231 (sein) {Yoon, 2000 ; Yoon, 2001 ; Okubo, 2004 ; Wu, 2008}, U2 (Os) {Yoon, 2000 ; Yoon, 2001}, ainsi que des cellules rénales embryonnaires (HEK293 et HEK231) {Kuiper, 1998 ; Thomas, 2006}. Les résultats sont exprimés en capacité relative de liaison (RBA) par rapport à l'estradiol et mesurés par l'activité luciférase.

La RBA du chlordécone pour l'ER $\alpha$ , varie en fonction des tissus de 0,025 % à 1,32 %; soit une variabilité d'un facteur 53. Dans les cellules osseuses les résultats sont non significativement différents du groupe témoin. Les cellules de cancer du sein et de rein embryonnaire affichent la plus grande variabilité avec un facteur 20 entre la plus petite et la plus grande RBA. Les concentrations testées vont de 1 nM à 20  $\mu$ M de chlordécone. Selon notre analyse de corrélation appliquée aux résultats d'études disponibles, la variabilité des RBA est assez mal corrélée ( $R^2=0.15$ ) aux doses testées (Figure 2).

L'affinité relative du chlordécone pour l'ER $\beta$  est moins étudiée et les résultats ne sont pas significatifs {Kuiper, 1998 ; Lemaire, 2006 ; Li, 2013}. Contrairement aux hormones endogènes, l'affinité du chlordécone et du diethylstilbestrol ou du DDT pour les protéines sériques (albumine, SHBG,  $\alpha$ -fetoprotéine) n'influence pas son affinité pour les ER $\alpha$  {Arnold, 1996}.

Deux études se sont intéressées aux capacités de liaison du chlordécone sur les récepteurs androgéniques humains. Une étude a utilisé des cellules de carcinomes de la prostate PC-3. Parmi les composés testés, seul le DDT stimule l'activité luciférase et antagonise l'effet de la dehydrotestostérone (DHT). Le chlordécone et d'autres substances comme la 2,3,7,8-TCDD ne produisent aucune activité seuls et inhibent légèrement l'effet de la DHT {Schrader, 2000}. Le chlordécone (et d'autres substances) n'a aucune capacité à déplacer les liaisons de la DHT dans le plasma de femme enceinte contrairement la 5 $\alpha$ -DHT (RBA = 100 %) et la testostérone (RBA = 52 %) et l'œstradiol (RBA = 15 %) {Milligan, 1998}.

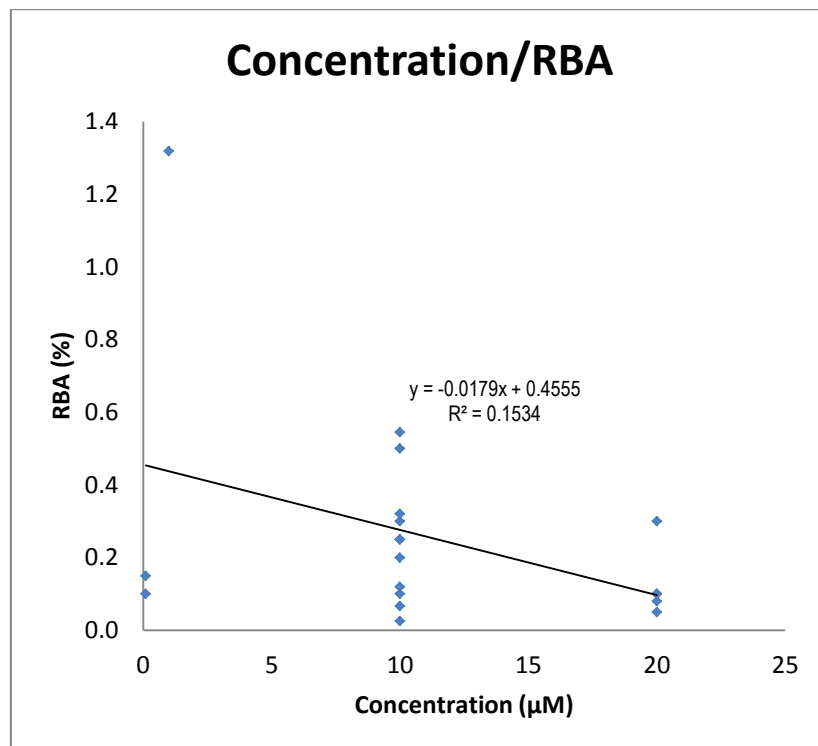
Des études ont testés l'affinité du chlordécone pour les ER chez l'animal {Vonier, 1996 ; Palmiter, 1978 ; Flouriot, 1995 ; Smeets, 1999 ; Blair, 2000 ; Bulger, 1979 ; Hammond, 1979 ; Williams, 1989}. Ces études sont a priori moins pertinentes que les études humaines, aussi les résultats ne sont pas détaillés ici. Aucune de ces études ne contredit les résultats obtenus avec les cultures de cellules humaines.

**Table 3 : Studies of chlordecone affinity to human estrogen receptors**

ref	organ	Cell lines	Tranfactor	Chlordecone ( $\mu\text{M}$ )	Binding site	marker	RBA (%)
{Wu, 2008}	breast	MCF-7	Lipofectamine 2000 reagent	20	ER $\alpha$	LA	0.05
	breast	MCF-7	Lipofectamine 2000 reagent	20	ER $\alpha$ $\Delta$ ZF1	LA	0.10
	breast	MCF-7	Lipofectamine 2000 reagent	20	ER $\alpha$ $\Delta$ ZF2	LA	0.10
	breast	MCF-7	Lipofectamine 2000 reagent	20	ER $\alpha$ (1-553)	LA	0.08
	breast	MCF-7	Lipofectamine 2000 reagent	20	ER $\alpha$ (1-537)	LA	0.30
	breast	MDA-MB-231	Lipofectamine 2000 reagent	10	ER $\alpha$	LA	0.10
	breast	MDA-MB-231	Lipofectamine 2000 reagent	10	ER $\alpha$ $\Delta$ ZF1	LA	0.02
	breast	MDA-MB-231	Lipofectamine 2000 reagent	10	ER $\alpha$ $\Delta$ ZF2	LA	0.50
	breast	MDA-MB-231	Lipofectamine 2000 reagent	10	ER $\alpha$ (1-553)	LA	0.30
	breast	MDA-MB-231	Lipofectamine 2000 reagent	10	ER $\alpha$ (1-537)	LA	0.25
{Yoon, 2000 ; 2001}	breast	MDA-MB-231	pERE $_3$	10	ER $\alpha$	LA	$\neq$ ns
	breast	MDA-MB-231	pERE $_3$	10	ER $\alpha$ -AF1	LA	0.32
	breast	MDA-MB-231	pERE $_3$	10	ER $\alpha$ -AF2	LA	0.20
{Li, 2013}	liver	HepG2	3xERE	0.1	ER $\alpha$	LA	$\neq$ ns
	liver	HepG2	pS2ERE	0.1	ER $\alpha$	LA	$\neq$ ns
	liver	HepG2	7xAP-1	0.1	ER $\alpha$	LA	$\neq$ ns
	liver	HepG2	3xERE	0.1	ER $\beta$	LA	$\neq$ ns
	liver	HepG2	pS2ERE	0.1	ER $\beta$	LA	$\neq$ ns
	liver	HepG2	7xAP-1	0.1	ER $\beta$	LA	$\neq$ ns
{Yoon, 2000 ; 2001}	liver	HepG2	pERE $_3$	10	ER $\alpha$	LA	$\neq$ ns
	liver	HepG2	pERE $_3$	10	ER $\alpha$ -AF1	LA	0.12
	liver	HepG2	pERE $_3$	10	ER $\alpha$ -AF2	LA	0.25
{Kuiper, 1998}	kidney	HEK293		1	ER $\alpha$	LA	0.07
	kidney	HEK293		1	ER $\beta$	LA	0.10
{Thomas, 2006}	kidney	HEK231	GPOR	0.001-10	ER $\alpha$	GPOR	1.32
{Yoon, 2000 ; 2001}	Bone	U2	pERE $_3$	10	ER $\alpha$	LA	$\neq$ ns
	Bone	U2	pERE $_3$	10	ER $\alpha$ -AF1	LA	$\neq$ ns
	Bone	U2	pERE $_3$	10	ER $\alpha$ -AF2	LA	$\neq$ ns
{Lemaire,2006}	uterus	HeLa	GAL4RE	10	ER $\alpha$	LA	0.55
	uterus	HeLa	GAL4RE	10	ER $\beta$	LA	0.14
{Li, 2013}	uterus	HeLa	3xERE	0.1	ER $\alpha$	LA	0.10
	uterus	HeLa	pS2ERE	0.1	ER $\alpha$	LA	$\neq$ ns
	uterus	HeLa	7xAP-1	0.1	ER $\alpha$ /cJun	LA	0.15
	uterus	HeLa	3xERE	0.1	ER $\beta$	LA	$\neq$ ns
	uterus	HeLa	pS2ERE	0.1	ER $\beta$	LA	$\neq$ ns
	uterus	HeLa	7xAP-1	0.1	ER $\beta$ /cJun	LA	$\neq$ ns
	uterus	HeLa	7xAP-1	0.1	ER $\beta$ /cJun	LA	$\neq$ ns
{Bolger, 1998}		Human ER $\alpha$	?	20	competition ER $\alpha$	Fluormone	0.20

Cell lines: HePG2 = liver; HeLa = uteri; MCF-7 or MBA-MB-231 breast; U2 = bone; HEK293 and HEK231 embryonic kidney

" $\neq$  ns" no statically differences. RBA: Relative Binding Affinity to that of 17 $\beta$ -Estradiol (E2). Calculated as the ratio of concentrations (chlordecone/E2) that both result in 50 % binding to the receptors. LA: luciferase activity. GPOR: G protein-coupled estrogen receptor 1, formerly referred to as G protein-coupled receptor 30 (GPR30).



**Figure 2** : Correlation between concentrations used in studies and ER $\alpha$  relative binding activity to estradiol (RBA) in different human cell lines.

### 3.2.3. Mode d'action sur le sang

Il y a trop peu d'études sur les modes d'action du chlordécone sur le sang pour évaluer correctement son potentiel à faible dose. Chez l'homme comme chez l'animal le chlordécone peut provoquer une hémolyse à forte dose. Le mode d'action serait une interaction avec les protéines membranaires. De plus, on a aussi observé une augmentation des globules blancs chez l'animal due à une élévation du fer sérique.

Dans le sang humain (*in vitro*) le chlordécone induit une hémolyse à partir de 100  $\mu$ M. Seuls parmi les autres composés testés : l'œstradiol et le diethylstilbestrol, sont capables d'hémolyse mais avec une efficacité inférieure à celle du chlordécone {Ingermann, 1989}.

Dans le sang de mouton, le chlordécone et l'alcool-chlordécone augmentent la perméabilité membranaire comme en témoigne la fuite des ions potassium ( $K^+$ ) et provoquent l'hémolyse. Le pH influence les deux phénomènes qui disparaissent à pH 9,4. L'hémolyse est atténuée par l'ajout isotonique de sucrose dans la suspension mais pas la fuite des ions  $K^+$ . A faible concentration de chlordécone (1 à 4  $\mu$ M) les érythrocytes sont protégés de l'hémolyse hypotonique. Le mode d'action est une interaction avec protéines membranaires, ce qui augmente leur perméabilité aux cations et conduit à l'hémolyse osmotique colloïdale {Soileau, 1988}.

Chez le rat exposé (1 à 100 ppm) pendant 15 jours, le chlordécone augmente le taux de globules blancs, le fer total et la transferrine à partir de 50 ppm. Une alimentation suffisante ou déficiente en calcium ne change pas les effets observés. L'augmentation du taux de globules blancs serait une conséquence de l'élévation du fer sérique laquelle est connue pour augmenter l'oxydation des lipoprotéines de faible densité ce qui pourrait conduire à la formation de plaques d'athérome. Les effets du chlordécone bien que statistiquement significatifs sont d'ampleur limitée {Chetty, 1996}.



### 3.2.4. Mode d'action sur le foie

Les mécanismes d'actions du chlordécone dans le foie sont nombreux et pas toujours cohérents entre l'animal et l'homme. Peu ont été testés à faible dose. Un mécanisme a été identifié chez l'homme comme chez l'animal : l'induction des cytochromes P450. Il peut se produire à faible dose mais il est de nature réversible. Les études animales sont cohérentes (Table 4). D'autres substances ubiquitaires enclenchent ce mécanisme. Le phénobarbital est témoin positif par excellence mais parfois les effets du chlordécone diffèrent. Parmi les autres mécanismes investigués chez l'animal, la baisse des ATPases hépatiques n'a pas été testée à faible dose. Elle est cohérente dans les études disponibles. L'irréversibilité n'a pas été étudiée. Seuls le mirex et ses dérivés ont été testés concomitamment au chlordécone mais ce ne sont pas des substances ubiquitaires. Les autres modes d'action investigués s'expriment à forte dose (Table 4 continued), ils s'avèrent réversibles et n'ont pas été observés chez l'homme intoxiqué à forte dose.

Dans les biopsies hépatiques d'une douzaine de travailleurs intoxiqués à Hopewell (USA), tous les changements fonctionnels et structurels observés étaient de nature adaptative et non toxique. L'observation d'une accumulation de réticulum endoplasmique lisse indiquerait une induction des cytochromes P450 (CYP450). Elle fut complètement résorbée après cessation de l'exposition. Il n'y a pas d'indication d'une cytotoxicité ou de changement de la synthèse des protéines plasmatiques, pas de déséquilibre de l'homéostasie des glucides ou du transport des anions organiques ou de la production biliaire {Guzelian, 1980}. Une analyse détaillée des données animales et humaines montre que seule l'hépatomégalie transitoire à forte dose et l'induction des CYP450 sont retrouvées chez l'homme comme chez l'animal. En particulier on ne retrouve pas chez l'homme l'hypercholestérolémie, l'hypotriglycémie, les anomalies de la structure hépatique observées chez l'animal {Guzelian, 1982 ; Guzelian, 1992}.

Peu d'études ont été publiées après cette synthèse qui fait autorité. Chez l'homme, une étude sur une lignée cellulaire de carcinome hépatique humaine (HepG2) a confirmé expérimentalement l'élévation des CYP1A et 2B à concentration relativement élevée : 50  $\mu$ M. D'autres organochlorés (Chlordane, DDT, dieldrin, endosulfan, methoxychlor, toxaphène) ont

produit le même effet, toutefois le chlordécone était le plus efficace pour l'induction des CYP et le second pour la baisse du glutathion. L'augmentation des CYP2B1 diminue le glutathion et augmente les espèces réactives de l'oxygène qui entraînent un stress oxydatif {Dehn, 2005}.

Chez l'animal (mammifère uniquement), 6 études furent publiées après la synthèse de Guzelian. La supplémentation alimentaire en calcium diminue les effets du chlordécone sur les transaminases, sur la créatinine kinase et sur l'urée et l'acide urique {Chetty, 1993b}. L'induction des CYP2B2 par le chlordécone ne serait pas liée à ses propriétés œstrogéniques mais plutôt à ses caractéristiques chimiques de gem-diol {Kocarek, 1994}. La récupération des fonctions hépatobiliaires altérées par le chlordécone n'est pas dépendante du niveau d'accumulation dans le foie mais plutôt liée à une redistribution subcellulaire intervenant dans les 72 h {Rochelle, 1994}. Le chlordécone déséquilibre l'homéostasie du cholestérol probablement par l'inactivation des LXRs (human liver X receptor) et l'activation des FXR, PXR et ER $\alpha$  (respectivement : human farnesoid X receptor, pregnane X receptor, estrogen receptor alpha) {Lee, 2008a}. Dans la dernière étude, le chlordécone a augmenté la distribution subcellulaire du récepteur murins scavenger type II classe B des microsomes hépatiques sans altérer les protéines de liaison du cholestérol cytosolique {Scheri, 2009}. Ces données apportent peu d'informations utiles pour identifier les effets possibles du chlordécone à faible dose chronique puisqu'elles portent sur des dysfonctionnements hépatiques inconnus chez l'homme. De même, les autres études disponibles sont anciennes et correspondent aux effets hépatiques qui ne sont pas connus chez l'homme. On trouvera dans le Table 4 et sa suite les principales caractéristiques et les résultats de ces études.

**Table 4: Descriptive summary of studies on chlordecone modes of action on **liver** (animal)**

Study	Specie (sex)	Effect indicator	organs/tissues/cells	design	Dose or dose range	duration (j)	Chlordecone results	Proposed MOA	Proposed threshold	Effect reversible	Other chemicals tested	Positive control
{Curtis, 1981}	Rat (M)	OI-MATPase	Liver	vivo	10-100ppm	15	↓ 36 % PG (at 100 ppm) ↓ OI-MATPase	hepatobiliary dysfunction may be related with inhibition ATPase	Between 10 & 100 ppm	ns	mirex > Chlordecone > photomirex	no
{Curtis, 1988}	Rat (?)	OI-MATPase	bile canaliculi	vitro	1-100µM	1	↓ OI-MATPase	bile canaliculus as a subcellular-level target for their cholesteric actions	EC <sub>50</sub> = 25 µM	ns	no	Yes but they was less actives
{Desaiah, 1977a ; 1977b}	Rat (?)	OI-MATPase	Liver	vitro	1-100µM 50-150ppm	1	↓ OI-MATPase	interfere markedly with various energy requiring processes	EC <sub>50</sub> = 47 µM	ns	Mirex (less active)	DNP
{Simmons, 1987}	Rat (M) & CH	ATP, cytotoxicity	Liver (rat) Ovary (CH)	vivo vitro	0-1.8mM/kg 0-0.02mM	10 1	↓ ATP ↑ cytotoxicity ↓ ATP ↑ cytotoxicity	?	(EC <sub>50</sub> = 10 µM/kg) (EC <sub>50</sub> = 20 µM).	ns	Acrylamide, diethylstilbestrol, Cyclophosphamide	no
{Ishikawa, 1976 & 1978}	Rat (?)	Cholesterol HDL, CYP450	Blood, microsomes	vivo	nontoxic	1	↑ 24% C-HDL (Antiatherogenic) ↑ CYP450	?	ns	Yes (21d)	Arochlore > dieldrin > chlordecone	no
{Kocarek, 1991}	Rat (?)	CYP2B1 et 2	hepatocytes	vitro & vivo	0.01-10 µM 20 mg/kg	2	↑ CYP2B2, 10 × phenobarbital ; ← CYP2B1 ; ↓ CYP2B1 & 2 phenobarbital induced In vivo : act as phenobarbital	Chlordecone selective induction of CYP2B2 was seen only in vitro. In vivo, chlordecone increased both CYP like phenobarbital	ns	ns	Mirex, Aldrin, endrin, dieldrin, lindane, DDD chlordane, nanochlore, heptachlor, endosulfan,	phenobarbital
{Kocarek, 1994}	Rat (F&M)	CYP2B1 et 2	hepatocytes	vitro	10µM		↓ CYP2B1 & 2 phenobarbital induced Alcohol chlordecone do not	Chlordecone selective induction of CYP2B2 in vitro appeared to be related to is gem-diol chemical property	ns	ns	E2, diethylstilbestrol, ethinylestradiol,	tamoxifen, chloral hydrate (gem-diol)
{Lee, 2008a}	Mouse (M)	CYP3A11, cholesterol and lipoprotein	Microsomes hepatic	vitro & vivo	15 mg/kg 0-50 µM	1	↑ CYP3A11 et Apolipoprotein A-I, ↓ cholesterol, LXR ↑ FXR, PXR, ERα	?	ns	CYP yes, cholesterol no	no	no
{Eaton, 1979}	Rat (M)	CYP450, ouabain	hepatocytes	vitro	5 mg/kg/d	5	↑ CYP450 ↓ ouabain indirect efflux	?	ns	ns	2,3,7,8-TCDD, PBB	phenobarbital
{Ebel, 1980}	Rat (M)	CYP450	Microsomes hepatic	vitro	?		Chlordecone alter CYP metabolism	Chlordecone binding more strongly CYP if rat were pretreated with phenobarbital than with methylchloranthene	ns	?	no	phenobarbital, 3-methylchloranthrene
{Ebel, 1982}	Rat (M)	CYP450	Microsomes hepatic	vitro	?	?	↑ CYP450, NADPH-cytochrome c reductase activity et proteins	?	?	?	7 substances	no
{Fabacher, 1976}	Mouse (M)	CYP450	Microsomes hepatic	vivo	1-10-50 ppm	14	↑ CYP450 Type I and Type II; ↑ O- et N-demethylation de p-nitro anisole et aminopyrine	?	<10ppm	ns	no	no
{Kaminsky, 1978}	Rat (M)	CYP450	Microsomes hepatic	vivo	1-10 mg/kg/d	5	↑ CYP450 microsomal	Chlordecone CYP induction differ from mirex and from classical inducers	ns	ns	mirex	no
{Lewandowski, 1989}	Mouse (M)	CYP450	Microsomes hepatic	vivo	6-30 mg/kg	2	↑ CYP2B1 (like lead) ↑ CYP1A1 (like 3-MC)	Chlordecone and mirex and resembled phenobarbital	ns	ns	Mirex	phenobarbital, 3-methylchloranthrene
{Madhukar, 1979}	Rat (M)	CYP450	Microsomes hepatic	vivo	LD50 / 7	7	↑ CYP450	Chlordecone and others chemical resembled phenobarbital	?	ns	2378-TCDD, PCB, Phenobarbital, DDT, chlordane, mirex ...	Lindane, sesamex
{Mehendale, 1977b ; 1978}	Rat (M)	CYP450	liver	vivo	0-50-100-150 ppm	16	↑ CYP450, NADPH-cytochrome c reductase, aniline binding	Kepone is an efficient inducer of hepatic mixed function oxidase	?	ns	no	no
{Lamartiniere, 1984}	Rat (F&M)	CYP450, glutathione S-transferase, UDP-glucuronyltransferase	Microsomes hepatic	vivo	83 mg/kg	1	↑ CYP450 et glutathione S-transferase UDP-glucuronyltransferase	Neonatal chlordecone alter sex-differentiated hepatic drug and xenobiotic metabolizing enzymes	?	Yes between 21-70d	no	no
{Baggett, 1977}	Rat (M)	CYP450, catecholamines electron microscopy examination	Liver and adrenal gland	vivo	200 ppm	8	↑ CYP450 smooth reticulum (liver) ↑ emptied spherical granules ↓ 40% catecholamines	epinephrine decreased by more than half, while norepinephrine increased by 80%	ns	ns	no	no

Table 4 (continued)

Study	Specie (sex)	Effect indicator	organs/tissues/cells	design	Dose or dose range	duration (j)	Chlordecone results	Proposed MOA	Proposed threshold	Effect revers.	Other chemicals tested	Positive control
{Chambers, 1983}	Rat (F)	CYP450, NADPH	Microsomes hepatic	vivo	100 mg/kg	1	↑CYP450 et NADPH-cytochrome c reductase activity ← aminopyrine N-demethylase and p-nitroanisole O-demethylase	Chlordecone is less potent than mirex	ns	ns	Mirex>chlordecone	no
{Rochelle, 1994}	Rat (M)	phenolphthalein-glucuronide (PG), mannitol (MM)	Liver plasma membrane	vivo	60mg/kg	1	↓ PG & Transient ↓ in biliary excretion	Reduced biliary PG and MN excretion are indicators of hepatobiliary dysfunction.	ns	Yes(24h)	no	no
{Chetty, 1993a}	Rat (M)	Cholinesterase	Blood	vivo	0-1-10-50-100 ppm	15	↓ cholinesterase, cholesterol, triglycerides, LDL	interfere in lipid metabolism, food Ca attenuate effect	100ppm	ns	no	no
{Klingensmith, 1982}	Rat (M)	Acetoacetate, 3-hydroxybutyrate, triglycerides, fat	Blood epididymal fat	vivo	0-100ppm	5-15-20	↓ 60 % epididymal fat ← blood param. assayed	Utilization of lipids as energy substrates	?	ns	no	no
{Atwal, 1973}	Quail (?)	glycogen	Liver	vivo	0.5mg/d	10	↑ Glycogen Mitochondria enlarged and swollen, and rough endoplasmic reticulum moderately dilated	augmented excretory process is a defensive mechanism against the toxicity of chlordecone	ns	ns	no	no
{Bulger, 1983}	Rat (F&M)	Estradiol hepatic hydroxylation and ODC inhibition	Liver	vivo	?	?	↑ Estradiol hepatic hydroxylation	no correlation between the ability to induce estradiol hepatic hydroxylation and estrogenic (or anti estrogenic) properties of a given compound	?	?	Phenobarbital, DDT, DDE	estradiol, diethylstilbestrol, 3-methylcholanthrene
{Mehendale, 1977}	Rat (M)	Imipramine excretion	Liver	vivo vitro	200ppm 500µM	8 1	↓ 70 % imipramine excretion	Kepone-induced impairment of hepatobiliary function may be located at the bile canaliculi	EC <sub>70</sub> = 200 ppm EC <sub>20</sub> = 500 µM	ns	no	no
{Manring, 1981}	Rat (M)	membrane integrity and respiratory	liver mitochondria	vitro	20-100 µM	1	produced membrane disruptions stimulated state 4 respiration, inhibited state 3 respiration	?	?	?	no	no
{Rochelle, 1990}	Rat (M)	L-glutamate	Liver mitochondria	vitro	0.08-0.5 µM/mg-protein	1	↓ Bile canaliculi transport L-glutamate Na <sup>+</sup> activated. impaired liver plasma membranes	?	0.2 µM/mg-protein	ns	no	no
{Soileau, 1983}	Rat	Mitochondria membrane permeability	Liver mitochondria	vitro	2-100 µM	1	↓ valomicine ↑ NADH oxidation and lyse ↑ membrane permeability	high chlorine content and hydrated ketone appear to be responsible for lytic and inhibitory activity	?	ns	alcohol chlordecone- ≥ chlordecone. Mirex & dioxolane-chlordecone no effect	no
{Scheri, 2009}	Mouse (M)	Cholesterol, bile canaliculi ABCG8, sinusoidal surface SR-Bi	Liver	vivo	5, 15 mg/kg	1	↑ biliary cholesterol excretion ← ABCG8 and SR-Bi	Chlordecone altered CH homeostasis is not related to cytosolic CH binding protein, may be due to increased vesicular trafficking	ne	ns	no	no
{Chetty, 1993b}	Rat (M)	transaminases, creatinine kinase, alkaline phosphatase	Blood	vivo	1-10-50-100-ppm	?	↑ transaminases, creatinine kinase, alkaline phosphatase.	Chlordecone altered glomerular and hepatic functions	50ppm	yes	no	no

In bold MOA that can be effective at low doses. "?" Information not found; "ns"= not studied; "NR": Not reversible; ≠ no differences with control group; ↑ increased or induction; ↓ decrease or inhibition; ← no effect. Conversions: 1 ppm in food ≈ 0.1 mg/kg/d (adult rat) or 0.15 mg/kg/d (adult mouse); 1 µM chlordecone = 0.491 µg.

Ol-MATPase: oligomycin-insensitive Mg<sup>++</sup>ATPase. OS-MATPase: oligomycin-sensitive Mg<sup>++</sup>ATPase. E2: 17β-estradiol. LXR: Human liver X receptors. FXR: human farnesoid X receptor. PXR: pregnane X receptor. ERα: estrogen receptor alpha. ODC: ornithine decarboxylase. ABCG8: ATP-binding cassette transporter G8. SR-Bi: scavenger receptor class B type I.

### 3.2.5. Mode d'action sur le système nerveux

Il n'y a pas d'études sur le mode d'action neurotoxique du chlordécone chez l'homme. Le chlordécone a montré, chez l'animal, sa capacité d'inhibition des ATPases cérébrales ou de perturbation de certains neurotransmetteurs comme la dopamine, l'adrénaline, la noradrénaline, la sérotonine, la bêta-endorphine, l'enképhaline et l'acide gamma-aminobutyrique. Parmi tous les modes d'action testés, seule l'inhibition des ATPases l'a été à faible dose ( $< 1\mu\text{M}$  ou  $< 1\text{ mg/kg}$ ). Les autres modes d'action investigués : perméabilité membranaires, fuite des ions calciques, perturbation des neurotransmetteurs, n'apparaissent qu'à doses plus élevées et sont rapidement réversibles. L'inhibition des ATPases perdure longtemps après l'arrêt du traitement. Les maladies humaines correspondantes ne sont pas citées. Le mode d'action est mis en évidence de manière cohérente dans les quatre espèces animales testées : le poisson-chat, le homard, le rat et la souris. Le cadmium et l'acrylamide partagent le même mode d'action. Ces données ne sont pas très convaincantes probablement parce que les études cherchaient principalement l'explication des tremblements observés chez l'homme à très forte dose (cohorte d'Hopewell).

Les ouvriers intoxiqués aux chlordécone dans l'usine d'Hopewell (USA) ont montré des signes de neurotoxicité marqués notamment par des tremblements involontaires et des opsoclonus {Taylor, 1978}. Ces symptômes ont rapidement disparus après cessation de l'exposition, excepté chez 3 d'entre eux, porteurs de pseudotumeurs cérébrales {Guzelian, 1992}. Depuis, un grand nombre d'études biochimiques et toxicologiques ont cherché à comprendre les mécanismes sous-jacents.

Les travaux chez l'animal se sont principalement intéressés à l'inhibition de l'activité ATP<sup>22</sup> cérébrales {Bansal, 1985 ; Chetty, 1983 ; Desai, 1975 ; Desai, 1980c ; Desai, 1985a ;

---

<sup>22</sup> L'adénosine-5'-triphosphate (ATP) est la molécule qui, dans la biochimie de tous les organismes vivants connus, fournit par hydrolyse l'énergie nécessaire aux réactions chimiques du métabolisme. C'est le précurseur d'un certain nombre de cofacteurs enzymatiques essentiels, comme le NAD<sup>+</sup> ou la coenzyme A, et c'est une coenzyme de transfert de groupements phosphate associée de manière non covalente aux enzymes de la classe des kinases (on parle de cosubstrat). Les stocks d'ATP de l'organisme ne dépassent pas quelques secondes de consommation. En principe, l'ATP est produite en permanence, et tout processus qui bloque sa production (ce qui est le cas de certains gaz de

Doherty, 1980 ; Jinna, 1989 ; Uzodinma, 1989 ; Maier, 1990 ; Desai, 1980a ; Folmar, 1978 ; Jordan, 1981 ; Mishra, 1980}, des catécholamines (dopamine, adrénaline, noradrénaline) {Aldous, 1984 ; Baggett, 1977 ; Baggett, 1980 ; Chang-Tsui, 1980 ; Desai, 1985b ; Fujimori, 1982a ; Fujimori, 1986 ; Seth, 1981 }, et autres neurotransmetteur (sérotonine, bêta-endorphine, enképhaline, acide gamma-aminobutyrique (GABA) {Ali, 1982 ; Bloomquist, 1986 ; Carr, 1999 ; Chang-Tsui, 1979 ; Gandolfi, 1984 ; Gerhart, 1983 ; Hong, 1984 ; Hong, 1985 ; Hudson, 1984 ; Hwang, 1979 ; Seth, 1981 ; Tilson, 1986a ; Uphouse, 1986b}, et à la fuite des ions calciques {Bondy, 1990a ; Bondy, 1988 ; Bondy, 1990b ; End, 1979 ; End, 1981 ; Herr, 1987 ; Hoskins, 1982 ; Inoue, 1991 ; Komulainen, 1987}.

Dans les muscles, les études se sont intéressées à la lactate déshydrogénase {Anderson, 1977 ; Anderson, 1978 ; Hendrickson, 1975 ; Meany, 1979}, au glycogène {Phillips, 1985a} et aux fibres musculaires {Phillips, 1985b}. D'autres mécanismes d'actions ont été testés de manière plus anecdotique ou en complément des mécanismes précédents {Kodavanti, 1988a ; Kodavanti, 1988b ; Kodavanti, 1989 ; Ritchie, 1982 ; Rao, 1999 ; Tilson, 1986b ; Tvede, 1989 ; Vig, 1990 ; Vig, 1991}. Il faut une dose comprise entre 25 et 40 mg/kg, ou l'équivalent réparti sur 2 à 5 jours, pour provoquer l'apparition des tremblements. L'effet survient d'autant plus rapidement que la dose est élevée, puis il disparaît en quelques jours (chez l'animal, un peu plus chez l'homme) après arrêt de l'exposition {Guzelian, 1992}.

L'effet inhibiteur du chlordécone sur les ATPase cérébrales ( $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $K^{+}$ ,  $Na^{+}$ ) est constaté *in vivo* et *in vitro* de manière cohérente dans les études disponibles (Table 5). Une étude ne retrouve pas l'inhibition des ATPases  $K^{+}$  et  $Na^{+}$  *in vivo*. Dans cette étude, seulement 2 heures séparent le dosage (100 mg/kg) du sacrifice des animaux (n=5). Cette absence de résultats peut aussi être due au choix et au mode de préparation des tissus cérébraux pour analyse {Maier, 1990}. *In vitro*, le chlordécone bloque la phosphorylation oxydative mitochondriale (oligomycine sensible) {Desai, 1975}. L'inhibition des ATPases au niveau des membranes

---

combat conçus à cet effet, ou de poisons, comme le cyanure, qui bloque la chaîne respiratoire, ou l'arsenic qui remplace le phosphore et rend inutilisables les molécules phosphorylées) provoque en conséquence une mort rapide de l'organisme contaminé.

C'est alors qu'interviennent les molécules de créatine : elles lient un phosphate par une liaison riche en énergie tout comme l'ATP. L'ADP peut donc ainsi redevenir de l'ATP par couplage avec l'hydrolyse de la créatine-phosphate. La créatine recycle donc en quelque sorte le phosphate libéré par hydrolyse de la molécule d'ATP originale. Elle permet de conserver une énergie aussi facilement mobilisable que l'ATP, sans pour autant épuiser les réserves d'ATP. L'adénosine monophosphate cyclique (ou AMPc) est produite à partir d'ATP par l'*adénylcyclase*, une enzyme membranaire activée par une hormone dont elle constitue un second messager intracellulaire.

L'ATP ne peut être stockée à l'état brut excepté au sein des vésicules synaptiques, seuls des intermédiaires de la chaîne de production de l'ATP peuvent être stockés. Exemple du glycogène qui pourra se transformer en glucose et alimenter la glycolyse si l'organisme a besoin de plus d'ATP. L'équivalent végétal du glycogène est l'amidon. L'énergie peut aussi être stockée sous forme de graisses, par néo-synthèse d'acides gras. (<http://fr.wikipedia.org/>)

synaptiques est dépendante de la température mais pas du pH {Chetty, 1983}. Elle s'accompagne d'une inhibition de la p-nitrophenyl phosphatase (pNPPase) {Folmar, 1978 ; Desaiah, 1980a} et des liaisons membranaires de l'ouabaïne {Desaiah, 1980a}. Elle est également observée dans l'axone neuronal et dans le plasma {Doherty, 1980}. *In vitro*, la dose efficace à 50 % la plus faible est  $< 1 \mu\text{M}$  {Desaiah, 1980c}. La composition lipidique des différentes régions cérébrales et subcellulaires (axone, neurone, synapse, mitochondrie, myéline), influence le pouvoir inhibiteur du chlordécone sur les ATPases. *In vivo*, les jeunes rats (période néonatal) sont plus sensibles que les rats adultes aux effets du chlordécone sur les ATPases  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  et  $\text{Mg}^{2+}$  sensibles à l'oligomycine {Jinna, 1989 ; Uzodinma, 1989}. L'absence d'effet sur l'ATPase  $\text{Mg}^{2+}$  insensible à l'oligomycine est vérifiée quel que soit l'âge {Uzodinma, 1989}. L'effet du chlordécone est irréversible sur les ATPases  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  (45 jours après exposition) mais réversible dans les 30 jours après traitement sur les ATPase  $\text{Mg}^{2+}$  {Bansal, 1985}. La calmoduline restaure l'activité ATPase  $\text{Ca}^{2+}$  préalablement inhibée par le chlordécone {Desaiah, 1985a}. Néanmoins, le chlordécone, *in vitro*, modifie la conformation de la calmoduline {Vig, 1991} et inhibe sa production via l'inhibition de la phosphodiesterase {Vig, 1990} et de l'adénylate cyclase {Kodavanti, 1988b}. L'effet inhibiteur du chlordécone est plus fort sur les ATPases que sur l'adénosine cyclique mono phosphate (cAMP), de plus il n'aurait pas d'effet sur la phosphodiesterase {Kodavanti, 1989 ; Kodavanti, 1988a}.

**Table 5: Descriptive summary of studies on chlordecone modes of action on **CNS ATPase activity** (animal)**

Study	Specie (sex)	Strain or cell line	Effect indicator	organs/ tissues/ cells	design	Dose or dose range	duration (j)	Chlordecone results	Proposed MOA	Proposed threshold	Effect revers.	Other chemicals tested	Positive control	Synergy
{Desaiah, 1975}	Fish (M)	Cat fish	ATPase activity	CNS	in vitro	0.6-20 $\mu$ M	1	↓ OS-N / K / MATPase	mitochondrial oxidative phosphorylation inhibition	EC <sub>50</sub> =2.5 $\mu$ M	ns	Hydrated chlordecone	?	ns
{Folmar, 1978}	Rat (M)	SD	ATPase, PNPPase, ATP-Pi exchange	CNS	in vitro	?	?	↓ ATPase & PNPPase ← ATP-Pi exchange	cyclodiene insecticides inhibit ATPase, diphenyl compounds inhibit ATP-Pi exchange	ns	ns	Chlordane, DDT, heptachlor, endrin, dieldrin, Kelthane, heptachlor-epoxide	?	
{Desaiah, 1980c}	Rat (?)	?	ATPase activity	Synaptosome	in vitro	<1 $\mu$ M	1	↓ OS-N / K / MATPase ← OI-N / K / MATPase	Neurotoxicity related to synaptosomal ATPase inhibition	EC <sub>50</sub> <1 $\mu$ M	ns	Mirex (<Chlordecone)	?	ns
{Desaiah, 1980a}	Souris (M)	?	ATPase & PNPPase activity	Synaptosome	in vitro & in vivo	7 $\mu$ M ?	1	↓ OS-N / K / MATPase, ↓ PNPPase ↓ ouabain binding ← OI-MATPase	impair active transport mechanisms in synaptosomal membranes	EC <sub>50</sub> =4 $\mu$ M	ns	no	ouabain	ns
{Doherty, 1980}	Lobster (?)	Homarus Americana	ATPase activity	Axon plasma membranes	in vitro	1-100 $\mu$ M	1	↓ CATPase & MATPase	Neurotoxicity related to ATPase inhibition	EC <sub>50</sub> =10 $\mu$ M	ns	DDT, plictran, allethrin	?	ns
{Bracken, 1981}	Rat (M)	Inbred Strains	ATPase Serotonin norpinephrine	Synaptosome	in vitro	0.1-1000 $\mu$ M	1	↓ KATPase at low dose ↓ Norepinephrine serotonin only at high dose (100 $\mu$ M)	K <sup>+</sup> -phosphatase inhibition is critical if chlordecone is able to penetrate the synaptic or neuronal membrane	EC <sub>50</sub> =1 $\mu$ M 100 $\mu$ M	?	Cadmium chloride, paraoxon acrylamide	?	CH3HgCl Hg(N O3)2
{Bansal, 1982}	Rat (M)	Inbred Strains	KPNPPase activity	Synaptosome	in vitro	10 $\mu$ M	1	↓ KPNPPase	enhanced with temperature rise from 17°C to 37°C	EC <sub>50</sub> =6 $\mu$ M	?	Mirex & mirex analog	no	ns
{Chetty, 1983}	Rat (M)	Inbred Strains	ATPase activity	Synaptosome	in vitro	?	?	↓ N / K / MATPase	inhibition is temperature but not pH dependent	ns	ns	no	?	ns
{Bansal, 1985}	Rat (M)	SD	ATPase activity	Brain (liver and kidney results not shown)	in vivo	0-10 mg/kg/d	10	↓ OS-N / K / MATPase ← OI-MATPase	decrease in brain ATPase activity remain 45 days after withdrawn treatment	ns	NR	no	?	ns
{Desaiah, 1985a}	Rat (M)	?	ATPase activity	Synaptosome	in vitro	1-10 $\mu$ M	1	↓ 50% Ca <sup>2+</sup> ATPase activity ↓ 100% calmodulin stimulated Ca <sup>2+</sup> ATPase	altering calmodulin-regulated synaptic processes in the brain	EC <sub>50</sub> =10 $\mu$ M EC <sub>50</sub> <1 $\mu$ M (calmodulin)	ns	no	?	ns
{Jinna, 1989 ; Uzodinma, 1989}	Rat (M)	Inbred Strains	ATPase activity	Synaptosome	in vitro & in vivo (starting in utero, or at 20 PND)	0.5-1 $\mu$ M ?	50	↓ OS-N / K / MATPase in vitro et in vivo. Neonatal brains more sensitive	Ca <sup>2+</sup> -ATPase, and ATP synthesizing enzymes are highly sensitive to chlordecone during early postnatal development	1 $\mu$ M	OS-ATPase not restored after 20d	no	?	ns
{Maier, 1990}	Rat (M)	SD	ATPase activity	synaptosome and erythrocytes	in vitro & in vivo	0,1-100 $\mu$ M 100 mg/kg	1	↓ Na or K ATPase in vitro ← Na or K ATPase in vivo (synaptosome and erythrocytes)	no explanation for in vivo absence of effect	EC <sub>50</sub> =13 $\mu$ M	ns	Triethyl tributyltin, HgCl <sub>2</sub> , MeHg	?	ns

In bold MOA that can be effective at low doses. "?" Information not found ; "ns"= not studied ; "NR": Not reversible ; ≠ no differences with control group ; ↑ increased or induction ; ↓ decrease or inhibition ; ← no effect. Conversions: 1 ppm in food ≈ 0.1 mg/kg/d (adult rat) or 0.15 mg/kg/d (adult mouse) ; 1  $\mu$ M chlordecone = 0.491  $\mu$ g.

ATPase: Adenosinetriphosphatase. CATPase : Ca<sup>2+</sup> stimulated ATPase. OI-MATPase: oligomycin-sensitive Mg<sup>2+</sup> stimulated ATPase. OS-MATPase: oligomycin-sensitive Mg<sup>2+</sup> stimulated ATPase. OS-NATPase oligomycin-sensitive Na<sup>+</sup> stimulated ATPase. OS-KATPase oligomycin-sensitive K<sup>+</sup> stimulated ATPase. PNPPase: p-nitrophenyl phosphatase. KPNPPase: K<sup>+</sup> stimulated p-nitrophenyl phosphatase. CNS: central nervous system. SD: Sprague-Dawley rat strain. PC12 cells: is a cell line derived from a pheochromocytoma of the rat adrenal medulla that has an embryonic origin from the neural crest.



**Table 6: Descriptive summary of studies on chlordecone modes of action on **brain with others mode of actions** (animal)**

Study	Specie (sex)	Strain or cell line	Effect indicator	organs/ tissues/ cells	design	Dose or dose range	duration (j)	Chlordecone results	Proposed MOA	Proposed threshold	Effect revers.	Other chemicals tested	Positive control	Synergy
{Hudson, 1984}	Rat (F&M)	F344	ME-LI	pituitary	in vivo	25-75 mg/kg or 2.5-10 mg/kg/d x 10j	10	↓ ME-LI in males but not in females.	Similar to the reported effects of estrogen	ns	ns	no	no	ns
{Ali, 1982}	Rat (F)	F344	<b>β-endorphin</b> , dopamine, serotonin	Hypothalamus, pituitary, caudate nucleus	in vivo	1-6 ppm	105	↓ <b>hypothalamic β-endorphin</b> ← pituitary β-endorphin ← dopamine, serotonin	chlordecone impair selectively hypothalamic met-enkephalin	1ppm	?	no	?	ns
{Tvede, 1989}	Rat (M)	Wistar	AChE activity	CNS	in vivo	?	1	↑ AChE activity that was inhibited by methyl parathion	No MOA proposed	ns	ns	mirex, linuron, phenobarbital	?	ns
{Inoue, 1991}	Rat (?)	?	Ca, K,	PC12 cells	in vitro	?	1	↓ Ca <sup>2+</sup> K <sup>+</sup> ATP	Calcium channel blockage decrease transmitters, potassium channel blockage cause hyper excitability	?	?	non		
{Bondy, 1990a}	Rat (M)	Inbred Strains	Ca <sup>2+</sup> depolarization membrane permeability	Synaptosome	in vitro	?	1	↑ Synaptosome permeability ↑ Ca <sup>2+</sup> free flux	Effects chlordecone & MeHg are antagonist on Ca <sup>2+</sup> and agonist on membrane permeability	?	?	MeHg	ganglioside GM1 alpha-tocopherol	
{Komulainen, 1987 ; Bondy, 1988 ; 1990b}	Rat (M)	F345	Ca <sup>2+</sup>	Synaptosome	in vitro in vivo	10-50 μM 75 mg/kg	1 1	↑ Synaptosome permeability ↑ Ca <sup>2+</sup> free flux	Increase membranes permeability (Ca <sup>2+</sup> flux) and depolarization (ion channels) inhibition of uptake might be due to synaptosomes lysis	?	?	Mirex, DDT	?	?
{Vig, 1990 ; 1991}	?	?	Calmodulin	Neuron	in vitro	10 μM	1	↓ calmodulin	Among compounds tested, chlordecone is a specific inhibitor of CaM-activated phosphodiesterase	IC <sub>50</sub> =9 μM	?	aldrin, dieldrin, endrin, isodrin, mirex Tributyltin	?	ns
{Kodavanti, 1988a ; 1988b ; 1989}	Rat (M)	Inbred Strains	cAMP	Synaptosome	in vitro	50 μM	1	↓ adenylate cyclase ← phosphodiesterase	Weak chlordecone effect on synaptosome adenylate cyclase, ATP inhibition is more effective and may explain chlordecone neurotoxicity	IC <sub>30</sub> =50 μM	?	plictran toxaphène aldrin dieldrin endrin isodrin telodrin	?	ns
{Aldous, 1984}	Rat (M)	SD	catecholamines	CNS	in vivo	100 mg/kg or 10 mg/kg/d	1 10	no effect 24h after dosage	Catecholamines are not involved in chlordecone neurotoxicity	ns	?	no	no	ns
{Baggett, 1977 ; 1980}	Rat (M)	SD	catecholamines	Adrenal gland	in vivo	200 ppm	8	↓ adrenal catecholamines ↓ epinephrine ↑ norepinephrine	adrenal catecholamines decrease is related to epinephrine decrease and may be due to mitochondrial OS-MATP decrease	?	?	no	no	ns
{Chang-Tsui, 1980}	Mouse (M)	ICR	catecholamines	Synaptosome	in vitro & in vivo	1-500 μM 50 mg/kg	1 2-3	↓ catecholamines uptake in vitro ↓ catecholamines uptake after 3 days exposure only	neurotoxicity may be due partly to its effect on the neurotransmitter uptake process	5μM	?		?	ns

Table 6: continued

Study	Specie (sex)	Strain or cell line	Effect indicator	organs/ tissues/ cells	design	Dose or dose range	duration (j)	Chlordecone results	Proposed MOA	Proposed threshold	Effect revers.	Other chemicals tested	Positive control	Synergy
{Desaiah, 1985b}	Rat (M)	Inbred Strains	catecholamines	Synaptosome	in vitro & in vivo	1-50 µM	1	↓ binding & uptake of dopamine > norepinephrine	modulating the pre and post synaptic function.	IC <sub>50</sub> =25-50 µM	?	Mirex (no effect)	?	ns
{Vaccari, 1995}	Rat (?)	?	catecholamines	striatum	in vitro	5 nM-10 µM	1	↓ vesicular transporter of dopamine	not	5nM-10 µM	?	non	?	ns
{Bloomquist, 1986}	Mouse (M)	ICR	GABA	CNS	in vitro	?	1	no significant effect on GABA-dependent chloride uptake	Others MOA are involved in chlordecone neurotoxicity	?	?	10 pesticides	?	ns
{Carr, 1999}	Fish (M)	Cat fish	GABA	CNS	in vitro	20 µM	1	Weak binding on GABA receptor ligand	IC <sub>50</sub> =10-20 µM	?	?	16 substances	?	ns
{Chang-Tsui, 1979}	Mouse (M)	ICR	GABA	Synaptosome	in vitro & in vivo	1-10 µM 25-50 mg/kg	1 2-4	↓ uptake GABA synaptosomes	GABA is possible MOA for hyper excitability	?	?	non	?	ns
{Ritchie, 1982}	mouse (M)	ICR	Leucine incorporation in proteins	CNS + liver	in vivo	25 mg/kg/d	3	↓ Leucine incorporation into brain and liver proteins	?	?	?	Mirex (no effect)	no	ns
{Rao, 1999}	Rat (M)	SD	NOS	CNS	in vitro	10-200 µM	1	↓ NOS activity of rat brain	MOA via inhibition of Ca <sup>2+</sup> /CaM, on which the NOS activity is well known to be dependent	?	?	Carbaryl>malathion	no	ns
{Seth, 1981}	Rat (M)	F344 (adult)	Neurotransmitter activity	CNS	in vivo	0-10-30 ppm	90	↓ [3H]spiroperidol binding on striatum membranes ↓ [3H]Muscimol and [3H]quinuclidinyl benzilate binding in the cerebellum	induced alterations in receptor properties could be accounted for in terms of a region-specific hyperplastic increase in no receptor proteins	?	yes after 30 d	?	no	ns

In bold MOA that can be effective at low doses. "?" Information not found ; "ns"= not studied ; "NR": Not reversible ; ≠ no differences with control group ; ↑ increased or induction ; ↓ decrease or inhibition ; ← no effect. Conversions: 1 ppm in food ≈ 0,1 mg/kg/d (adult rat) or 0,15 mg/kg/d (adult mouse) ; 1 µM chlordecone = 0,491 µg.

AChE : Acetylcholinesterase. OI-MATPase: oligomycin-insensitive Mg<sup>++</sup>ATPase activity. OS-MATPase: oligomycin-sensitive Mg<sup>++</sup>ATPase activity. OS-NATPase oligomycin-sensitive Na<sup>+</sup>ATPase activity. OS-KATPase oligomycin-sensitive K<sup>+</sup>ATPase activity. KPNPPase: K<sup>+</sup> stimulated p-nitrophenyl phosphatase. CNS: central nervous system. SD: Sprague-Dawley rat strain. PC12 cells: is a cell line derived from a [pheochromocytoma](#) of the [rat adrenal medulla](#), that have an [embryonic](#) origin from the [neural crest](#). cAMP : Cyclic-adenosine-monophosphate. NOS: nitric oxide synthase

### 3.2.6. Mode d'action cancérigène

Trois modes d'actions cancérigènes non mutagènes du chlordécone ont été mis en évidence sur des cellules humaines à un faible niveau de dose ( $<1\mu\text{M}$  ou  $<1\text{ mg/kg}$ ) : l'inhibition de l'aromatase, l'augmentation de l'angiogenèse et l'inhibition des communications intercellulaires. Les deux premiers sont explicitement liés aux ER, le troisième est probablement lié à l'interaction du chlordécone avec les protéines membranaires (Table 7). L'irréversibilité de ces effets n'a pas été étudiée. Les maladies humaines correspondantes sont les cancers (prostate, sein, poumon, testicules et reins juvéniles). Les trois modes d'action ont aussi été mis en évidence chez l'animal. Le DDT, le BPA, le lindane et d'autres organochlorés partagent les mêmes modes d'actions. D'autres mécanismes non mutagènes du chlordécone ont été mis en évidence, comme l'induction de diverses kinases, l'augmentation de l'ornithine décarboxylase et de la phorbine. Toutefois, seules des doses élevées ont été utilisées et l'on note des différences selon les tissus ou lignées cellulaires. Le chlordécone a induit des cassures de brin d'ADN dans des cellules testiculaires humaines et dans les hépatocytes de rats mais seulement à forte dose. D'autre part, les études sur l'induction des cytochromes hépatiques n'ont pas été traitées ici mais dans le chapitre sur le foie. On sait néanmoins que l'activation des cytochromes hépatiques produit des espèces réactives d'oxygène qui concourent à la survenue des cancers.

La plus part de ces effets sont également observés chez l'animal.

L'activité aromatase des cellules humaines de rein embryonnaire HEK293 et de microsomes placentaires ont été évaluées en présence de chlordécone ou d'autres substances. L'aromatase est inhibée par tous les composés testés avec une concentration allant de 4 à 20  $\mu\text{M}$  (niveau non cytotoxique). En combinaison avec le bisphénol A ou avec le nonylphénol (concentration totale  $<20\mu\text{M}$ ), la cytotoxicité du chlordécone est multipliée par 10. La prolongation du contact après 24 h multiplie par 50 l'efficacité du chlordécone seul sur les microsomes placentaires. Les auteurs évoquent une action directe du chlordécone sur l'aromatase ou sur les sites de production {Benachour, 2007}.

Les capacités du chlordécone et d'autres substances à induire des cassures de simple brin d'ADN (single-strand ADN breaks) ont été testées sur des cellules testiculaires humaines et

murines (rat Wistar). Le chlordécone, le thiram, le 1,2-dibromoethane, le styrène oxyde, induisent des dommages au brin simple d'ADN dans les cellules testiculaires des 2 espèces. Le chlordécone agit à une concentration comprise entre 150 et 300  $\mu\text{M}$  {Bjärke, 1996}.

On a montré que le chlordécone perturbe les jonctions adhérentes dans les cellules épithéliales mammaires humaines à 1,0  $\mu\text{M}$ . Il diminue les niveaux des protéines transmembranaires E-cadhérine et de  $\beta$ -caténine. Ces protéines sont des composants des jonctions adhérentes qui conditionnent l'interaction de cellule à cellule et peuvent jouer un rôle dans le développement de lésions néoplasiques {Starcevic, 2001}. L'inhibition des communications de cellule à cellule par le chlordécone a également été démontrée dans les cellules mésenchymateuses palatines embryonnaires humaines. Le colorant jaune Lucifer est trop volumineux pour franchir la membrane plasmique, mais peut entrer dans les cellules par des jonctions communicantes. Le chlordécone (20  $\mu\text{g/ml}$ ) inhibe le transfert du colorant, mais cet effet est réversible avec une récupération de la capacité de transfert de colorant après 15 minutes sans chlordécone {Caldwell, 1992}.

La capacité du chlordécone à réduire l'activité arginine méthyle transférase (PMRT) a été testée *in vitro* en compagnie d'autres substances sur des cellules humaines de rein embryonnaire (HEK293). Il inhibe les PMRT et les CARM1 avec une préférence marquée pour ces derniers. Le chlordécone est aussi efficace ( $\text{IC}_{50}$  27 et 53  $\mu\text{M}$ ) que le tamoxifène (30 et 43  $\mu\text{M}$ ) sur le CARM1/PAPB1 et le CARM1/H3. Ces enzymes jouent un rôle prépondérant dans la promotion des cancers du sein et de la prostate résistants au ER {Cheng, 2011}.

Le rôle du chlordécone et du lindane dans l'angiogenèse tumorale a été étudié sur des cellules endothéliales vasculaires de cordons ombilicaux humains (HUVEC) et sur des cellules endothéliales primaires chez la souris *in vivo*. Le chlordécone augmente significativement la croissance des capillaires sur ECMgel<sup>®</sup> plug, la migration, la prolifération et l'adhésion cellulaire de manière dose dépendant et sans effet cytotoxique. Ces effets sont inhibés en présence de fulvestrant. Le chlordécone et le lindane favorisent l'angiogenèse via un mécanisme dépendant des  $\text{ER}\alpha$  {Clere, 2012}.

Dans deux lignées cellulaires humaines de tumeurs mammaires (MCF-7 et MCF-7-C4) le chlordécone (20  $\mu\text{M}$ ) ainsi que d'autres substances ubiquitaires (bisphénol-A, DDT et DDE) activent les mitogen-activated protein kinase (MAPK) et les phosphatidylinositol-3-kinase

(PI3-K). Il ne modifie pas l'activité des protéines kinases C et A. Seules les deux substances témoins positifs (diéthylstilbestrol et œstradiol) activent les kinases IV calcium calmodulin-dependent {Li, 2006}.

Chez l'animal, le chlordécone induit une augmentation de l'activité de la protéine kinase C *in vitro* dans le microsome hépatique et dans des cellules cérébrales de souris. D'autres substances (Chlordane, toxaphène, heptachlor, 4,4'-DDD, arochlore 1254, aldrin, DDT, lindane) possèdent la même faculté. Le chlordane est le plus actif des composés testés {Moser, 1989}. Dans une autre étude, le chlordécone et le dicofol augmentent aussi la protéine kinase C *in vitro* dans des fibroblastes (peau) d'embryon murin à 100 µM en présence phospholipid phosphatidylserine et en l'absence de  $\text{Ca}^{2+}$ . A ce niveau de concentration le chlordécone est aussi cytotoxique après 4h. L'efficacité du chlordécone relative à celle du 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate est de 26 %. On note également une légère sur expression de la phorbine et de l'ornithine décarboxylase a la concentration de 10 µM {Rotenberg, 1991}.

Dans une lignée de cellules pulmonaires d'Hamster chinois mâles (V79), *in vitro*, le chlordécone bloque les communications intercellulaires par les jonctions lacunaires des cellules sensibles ou résistantes à la 6-thioguanine (HP-GTR<sup>+</sup> or HP6GTR<sup>-</sup>) avec une efficacité de 70 % à 4 µg/ml (comparé au témoin positif 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate). Le mirex produit également cet effet mais dans une moindre mesure, de même il s'avère moins cytotoxique que le chlordécone {Tsushimoto, 1982}.

Le chlordécone induit une augmentation de l'activité ornithine décarboxylase dans les surrénales de rats exposés à une dose de 25 mg/kg, mais pas dans l'hypothalamus ni dans l'hippocampe. La corticostérone bloque l'effet du chlordécone. Le DDT et le permethrin possède la même capacité que le chlordécone à augmenter l'activité ornithine décarboxylase {Bondy, 1987}.

Chez l'animal, *in vivo*, le chlordécone augmente les cassures de brins d'ADN et la synthèse de réparation de l'ADN, il diminue l'activité ADP-ribo transférase dans les hépatocytes de rat 72 h après exposition orale à une dose considérée comme non toxique de 10 mg/kg. Le chlordécone a été testé en parallèle ou en mélange avec le tétrachlorure de carbone, mais il

n'y a pas de synergie. De plus, le tétrachlorure de carbone ne provoque pas d'augmentation des cassures de brin simple d'ADN {Ikegwuonu, 1991}.

**Table 7: Descriptive summary of studies on chlordecone modes of action **on cancer** (human and animal)**

Study	Specie (sex)	Strain or cell line	Effect indicator	organs/ tissues/ cells	design	Dose or dose range	duration (j)	Chlordecone results	Proposed MOA	Proposed threshold	Effect revers	Other chemicals tested	Positive control	Synergy
{Cheng, 2011}	Human	HEK293	CARM1, & PMRT	kidney	<i>In vitro</i>	20-200 µM	1	↓ CARM1 & PMR6	As tamoxifen chlordecone inhibit arginine methylation	ns	ns	benzyl 4-hydroxybenzoate, raloxifene, 4-hydroxytamoxifen	tamoxifen	ns
{Benachour, 2007}	Human	HEK293 Human placenta	Aromatase activity	Kidney & placental microsomes cells	<i>In vitro</i>	4-20-500 µM	1	↓ aromatase	may act by inhibition of the active site or by allosteric effects on the enzyme	4-10 µM or 0.08 0.2µM when doubled exposure duration	ns	aroclor 1254, atrazine, DDT, vinclozolin, DDE, BPA, nonylphenol, tributyltin oxide, diethylstilbestrol	Androstenetriol	bisphenol A, nonylphenol, tributyltin oxide
{Bjärke, 1996}	Human and Rat	Organ donors and Wistar	single-strand DNA breaks	Testicular cells	<i>In vitro</i>	10-300 µM	1	↑ ssDNA breaks	Act in human cells as in rat cells	300 µM	ns	More than 20. Only styrene oxide, thiran and EDB act as chlordecone	ns	ns
{Clere, 2012}	Human and Mouse	Cord endot. cells & EC	Angiogenesis & neovascularization	Cord endot. cells (H) EC (mouse)	<i>In vitro</i>	0.02nM-50nM	1	↑ cell proliferation, migration, MMP2 activity, and neovascularization	Effects are completely prevented after silencing of ERα	0.02nM	ns	Lindane	VEGF, Y-27632	ns
{Li, 2006}	Human	MCF-7	MAPK, PI3-K, PKC, PKA, CaMKIV	Breast cancer cells line	<i>In vitro</i>	20 µM	1	↑ MAPK, PI3-K ← PKC, PKA, CaMKIV	ER non-genomic pathways via activation kinase activity	ns	ns	BPA and others substances activate same kinase as chlordecone	DES & E2	ns
{Starcevic, 2001}	Human	MCF-10ATG3B	adherents junctions	breast epithelial cells	<i>In vitro</i>	0.01-1 µM		↓ E-cadherin and β-catenin	disrupt adherents junctions	0.1 µM	ns	ns	ns	ns
{Caldwell, 1992}	Human	embryonic palatal mesenchymal cells	Gap junction (Lucifer yellow dye transfer into cells via gap junc.)	palatal mesenchymal cells	<i>In vitro</i>	10-20µg/ml	0.125	↓ of gap junctions transfer	Transient inhibition only in presence of chlordecone	10 µg/ml	yes	ns	ns	ns
{Tsushimoto, 1982}	Chinese hamster (M)	V79	Gap junction	Lung tissue	<i>In vitro</i>	1-15 µg/ml	3	↓ communication between HP-GTR <sup>-</sup> and HP-GTR <sup>+</sup> cells	inhibit metabolic cooperation	<4µg/ml	ns	mirex	TPA	ns
{Moser, 1989}	Mouse (F)	?	Protein kinase C	hepatic epidermal and brain cells	<i>In vitro</i>	1-100µM	1	↑ PKC activity	Calcium dependent MOA	ns	ns	Chlordane, toxaphene, heptachlor, aldrin, DDT, lindane ...	TPA	ns
{Rotenberg, 1991}	Rat(?)	?	Protein kinase C, ODC, phorbine	murine embryo fibroblasts	<i>In vitro</i>	10-100-500 µM	0.375	↑ PKC activity (100µM) ↑ ODC activity(10µM) ↑ phorbine (10µM)	Calcium and phospholipid phosphatidylserine dependent MOA	ns	ns	More than 10 but only dicofol is active as chlordecone	TPA	ns
{Ikegwuonu, 1991}	Rat (M)	Sprague Dawley	Strand DNA breaks	Hepatocyte	<i>In vivo</i>	10 mg/kg	1	↑ DNA repair synthesis & sDNA breaks ↓ activity ADP-ribosyl transferase	Act as genotoxic compound	ns	ns	Carbon tetrachloride (no effect)	Hydroxyurea (DNA repair stimulatory agent)	No synergy with CCl <sub>4</sub>

In bold MOA that can be effective at low doses. "?" Information not found ; "ns"= not studied ; "NR": Not reversible ; ≠ no differences with control group ; ↑ increased or induction ; ↓ decrease or inhibition ; ← no effect. Conversions: 1 µM chlordecone = 0,491 µg. HEK293, human embryonic kidney cells line. EDB: 1,2-dibromoethane. MMP2: metalloproteinases 2. VEGF: vascular endothelial growth factor. Y-27632: Rho-associated coiled-coil-containing protein kinase inhibitor. EC: primary endothelial cells. sDNA breaks: strand DNA breaks. ssDNA breaks: single strand DNA breaks. TPA: 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. PKC: protein kinase C. PKA: protein kinase A; MAPK mitogen-activated protein kinase. CaMKIV: calcium calmodulin-dependent kinase IV. PI3-K: phosphatidylinositol-3-kinase. ODC: Ornithine decarboxylase. MCF-7: breast cancer cell line (Michigan Cancer Foundation-7). E2: 17β-estradiol. BPA: Bisphenol A. HP-GTR<sup>or+</sup>: hypoxanthine guanine-phosphoribosyl-transferase negative or positive mutants.

### 3.2.7. Mode d'action sur le développement du système nerveux

Il n'y a pas d'étude chez l'homme. Chez l'animal on ne trouve que des études *in vivo*. Ce sont surtout les effets comportementaux qui ont été investigués (Table 8). Très peu d'études ont mesuré des paramètres biochimiques. Un seul mode d'action sur le développement cérébral a été mis en évidence à un faible niveau de dose : la baisse prolongée (jusqu'à 70 jours après l'exposition) de la corticostérone et de la prolactine, hormones en rapport avec la mémorisation et la réponse au stress. Ceci est probablement lié à un mécanisme œstrogénique car l'effet n'est pas le même entre les mâles (diminution) et les femelles (augmentation). D'autre part, une augmentation des hormones de croissances chez les femelles s'avère persistante 100 jours après exposition *in utero*. L'axe hypothalamo-hypophysaire semble une cible privilégiée de la toxicité du chlordécone pendant le développement. Ces altérations hormonales persistent longtemps après arrêt du traitement. La cohérence animal/homme ne peut pas être évaluée. Les études chez l'animal sont cohérentes. Elles n'ont pas testé d'autres substances en parallèle, ni utilisé des substances témoins positifs, ni investigué d'éventuelles synergies. Les études comportementales chez l'animal sont difficilement extrapolables à l'homme. Néanmoins, une cohorte mères/enfants en Guadeloupe (cohorte TIMOUN) a montré un lien entre l'exposition de la mère pendant la grossesse au chlordécone et l'altération du développement cognitif des garçons à 18 mois. Raison pour laquelle cet effet sera retenu pour la dérivation d'une fonction exposition risque à faible dose.

Chez l'animal (mammifère uniquement) les études disponibles sont réalisées *in vivo*, selon deux modalités de dosage : *in utero* et pendant la lactation via l'alimentation maternelle {Rosecrans, 1984 ; Rosecrans, 1985 ; Rosenstein, 1977 ; Squibb, 1982 ; Cooper, 1985}, ou par injection intrapéritonéale des nouveaux nés (4<sup>ème</sup> jour post natal) {Hong, 1982 ; Mactutus, 1984a ; Mactutus, 1984b ; Mactutus, 1985 ; Tilson, 1982a}. Dans la première modalité d'exposition, les doses administrées aux mères peuvent être relativement faibles (0,1 à 1 mg/kg/j) et sur de courtes durées (18 j de gestation + 12 j de lactation). Le niveau d'exposition des descendants n'est pas connu, probablement inférieur à celui des mères. Les doses utilisées dans la deuxième modalité d'exposition sont très élevées : 1 mg/pup soit environ 100 mg/kg.



Les descendants de rates Sprague-Dawley exposées à 1 mg/kg/j pendant la gestation (depuis le deuxième jour jusqu'à la mise bas) sont tous nés sains et sans différence de poids comparés aux témoins. Dans ce groupe, on observe une différence d'activité électrique cérébrale (électroencéphalogramme), comparé aux témoins non exposés, 24 jours après la naissance, mais pas d'effet sur la réponse aux stimuli visuels. Les autres doses testées (2 et 4 mg/kg/j) se sont avérées très fœtotoxiques {Rosenstein, 1977}. Chez le rat Fisher-344 exposé également pendant la gestation jusqu'aux 12<sup>ème</sup> jours de lactation via l'alimentation maternelle (1 ou 6 mg/kg/j), les tests neurocomportementaux (géotaxie négative) ne sont pas modifiés à trente jours mais les mâles développent une hyper réaction à 100 jours. Ils sont également hypersensibles à une stimulation chimique de l'activité physique réalisée avec 1 mg/kg apomorphine (agoniste des récepteurs de la dopamine), mais pas à la stimulation par 2 mg/kg de d-amphétamine (stimulant le relargage présynaptique de la dopamine et de la norépinephrine) {Squibb, 1982-a}.

Dans une autre étude, des rates Sprague-Dawley gravides sont exposées à 5 ou 10 mg/kg depuis le 18<sup>ème</sup> jour de gestation jusqu'au 7<sup>ème</sup> jour d'allaitement. Différents tests de développements neurologiques et comportementaux sont pratiqués au 7<sup>ème</sup> jour (jour de l'ouverture des yeux, apparition de sursaut auditif, réponse de redressement, réflexe de suspension, réaction tactile de placement des membres antérieurs, géotaxie négative et activité libre). A l'âge de 120 jours, on pratique un examen histopathologique du cerveau et la mesure du volume des noyaux pré optique médian. Les résultats indiquent des atteintes graves, parfois transitoires, au développement neurologique, et des perturbations endocriniennes permanentes {Cooper, 1985}.

Chez les rats Fisher-344 adulte (70-80 jours), exposés in utero puis via le lait maternel (environ 0,6 ppm soit moins de 1 mg/kg/j), les hormones circulantes (corticostérone et prolactine) sont durablement diminuées chez le mâle. Chez les femelles la prolactine augmente significativement. En revanche les tests neurocomportementaux (latences de retrait de la queue) ne sont pas significativement différents des témoins {Rosecrans, 1984 ; 1985}.

Les autres études disponibles sont moins intéressantes ici car elles utilisent des doses très élevées : 1 mg/pup soit pour un souriceau de 10 gramme une dose de 100 mg/kg {Tilson, 1982a ; Hong, 1982 ; Mactutus, 1984a ; Mactutus, 1984b ; Mactutus, 1985}.

**Table 8: Descriptive summary of studies on chlordecone modes of action on **nervous system development** (animal)**

Study	Specie (sex)	Strain or cell line	organs	Effect indicator	dose(s) (mothers when "pup" not specified)	Exposure window	Post-natal evaluation (d)	Chlordecone results	Proposed MOA	Proposed threshold	Effect revers.	Other chemicals tested	Positive control	Synergy
{Rosenstein, 1977}	Rat (F&M)	Sprague-Dawley	Fetal brain	VER, BEA	0-1-2-4 mg/kg/d	G	24	≠ in BEA No effect on VER	?	<1mg/kg/d	NR	no	ns	ns
{Squibb, 1982a}	Rat (F&M)	F344	Fetal brain	BP, NGL & CSA-apomorphine CSA-amphetamine	0-1-6 ppm	G+L	30 100 100	← BP, NGL & CSMx ↑ NGL & CSA-ap (M only) ← CSM-amp	chlordecone produces subtle alterations in the neurogenic function	<1ppm	NR	no	no	ns
{Cooper, 1985}	Rat (F&M)	Sprague-Dawley	Fetal brain	volume of the medial preoptic nucleus	0-5-10 mg/kg	G+L	120	↓ volume	possible permanent neuroendocrine impairment like androgenization	ns	NR	no	no	ns
{Rosecrans, 1984 ; 1985}	Rat (F&M)	F344	Hypothalamic pituitary axis	SIA, corticosterone (CS), prolactin (PrI)	0-6 ppm	G+L	70-80	← tail-flick latencies ↓ CS ↓ PrI male ↑ PrI female	Prolonged decrease in circulating hormones	ns	NR	no	dexamet hasone	ns
{Tilson, 1982a}	Rat (F&M)	F344	Fetal brain	VI, TRFDDT CSA-apomorphine CSA-amphetamine	0-1mg/pup	PND4	100	↓ VI (Female only) ↓ TRFDDT (M&F) ← CSM-amp & apo	alterations in reactivity to novel or changing conditions	?	NR	no	no	ns
{Hong, 1982}	Rat (F&M)	F344	Hypothalamic pituitary axis	[Met5]enkephalin	0-1mg/pup	PND4	120	↓ Met5-enk (male only) ← beta-endorphin	hypothalamo-pituitary axis is primary neural target of chlordecone via it's estrogen-like activity ([Met5]-enkephalin)	<100mg/kg	NR	no	no	ns
{Mactutus, 1984a}	Rat (F&M)	F344	Hypothalamic pituitary axis	high frequency tremor, startle responsiveness hypo activity	0-1mg/pup	PND4	20	↑ high frequency tremor ↓ activity, responsiveness ↓ body weight	Symptoms similar to that in adult rat and human highly exposed	ns	ns	no	no	ns
{Mactutus, 1984b}	Rat (F&M)	F344	Fetal brain	acquisition and retention of active avoidance	0-1mg/pup	PND4	30	↓ OWA (more in male) ↓ TWA (more in female) ↓ retention	no	ns	ns	no	no	ns
{Mactutus, 1985}	Rat (F&M)	F344	Fetal brain	Behavioral tests CSA-harmine (tremor) CSA-amphetamine	0-1mg/pup	PND4	90	↓ male weight ↑ female weight ← Behavioral, CSA-h ↑ CSA-a response (male)	Organizational or neuronal function impairment	ns	NR	no	no	ns

In bold MOA that can be effective at low doses. "?" Information not found ; "ns"= not studied ; "NR": Not reversible ; ≠ no differences with control group ; ↑ increased or induction ; ↓ decrease or inhibition ; ← no effect. Conversions: 1 ppm in food ≈ 0,1 mg/kg/d (adult rat) or 0,15 mg/kg/d (adult mouse) ; 1 µM chlordecone = 0,491 µg.

Exposure window: G =during gestation (doses refer to mothers exposure), G+L = during gestation and lactation (idem), PNDx = post-natal day "n" (dose are neonates exposure), mg/kg = one dose; mg/kg/d = continuous dosage.

BEA: brain electrical activity (electroencephalogram). VER: visual evoked-response. BP: behavioral performance. NGL: negative geotaxis latencies. CSA: chemically stimulated activity. VI : variable interval, 15 sec schedule of food reinforcement. TRFDDT : trained response for food in a discrete trial discrimination task. SIA stress-induced analgesia (7 daily foot-shock sessions, then measure of tail-flick latencies after foot-shock of 0.9 mA). HPAA: hypothalamic-pituitary adrenal axis. OWA or TWA: one-way avoidance or two-way avoidance.

### 3.2.8. Mode d'action sur le développement de la fertilité

Il n'y a pas d'étude humaine. Chez l'animal (mammifère), 7 études se sont intéressées aux effets du chlordécone sur le développement des organes et de la fonction sexuelle des mâles et des femelles exposés *in utero* (Table 9). Les expositions ont lieu *in utero* et pendant la lactation via l'alimentation des mères gravides ou par injection intrapéritonéale chez le nouveau-né. Peu de mécanismes infra tissulaires ont été investigués. Les résultats sont partiellement cohérents. On rapporte des changements morphologiques et tissulaires, tous implicitement reliés à des mécanismes œstrogéniques. En dépit de ces changements objectifs, la fertilité des mâles et des femelles n'est pas altérée.

Les doses utilisées sont variables de 1,5 mg/kg à 100 mg/kg. De nombreux effets sont objectivés mais ils n'altèrent pas les capacités de reproductions des mâles comme des femelles. Les principaux effets rapportés chez les descendants femelles sont : à forte dose ( la mucification et la kératinisation de l'épithélium vaginal, des hypertrophies et des hyperplasias dans l'utérus {Eroschenko, 1982 ; Eroschenko, 1986}, une diminution de la distance anogénitale des femelles {Flaws, 1997} une baisse du poids des ovaires {Gellert, 1978 ; Gellert, 1979 ; Flaws, 1997}, une persistance de l'œstrus vaginal {Gellert, 1979 ; Sierra, 1986}, une masculinisation du comportement sexuel et l'augmentation du volume du noyau dimorphique pré optique des femelles {Laessig, 1999}. Chez les mâles exposés *in utero*, on observe principalement une augmentation de la distance anogénitale {Laessig, 1999}, mais aucun effet sur la fertilité {Gellert, 1978 ; Gellert, 1979}. La plupart de ces effets sont liés à l'œstrogénicité du chlordécone, mais d'autres mécanismes concomitants sont possibles.

**Table 9 : Descriptive summary of studies on chlordecone modes of action on developmental fertility (animal)**

Study	Specie (sex)	Strain or cell line	organs	Effect indicator	dose(s) (mothers when "pup" not specified)	Exposure window	Post-natal evaluation (j)	Chlordecone results	Proposed MOA	Proposed threshold	Effect revers.	Other chemicals tested	Positive control	Synergy
{Eroschenko, 1982}	Mouse (F)	?	Neonatal oviduct, uterus and vagina	Surface changes in cells	0-15-30-60-125 µg/j (pups)	PND1	10	↑ secretion, mucification, keratinization vaginal epithelium, cellular hypertrophy, hyperplasia, glandular formation in uteri ↓ cell surfaces micro ridge patterns	Estrogenic stimulation and atypical response	ns	NR	no	E2	ns
{Eroschenko, 1986}	Mouse (F)	?	Neonatal oviduct, uterus and vagina	Surface changes in cells	0-8-16-33 mg/kg	L0-L12	12	idem	idem	ns	NR	no	E2	ns
{Flaws, 1997}	Rat (F)	SD	developing female rat urogenital tract	genital malformations, AGD histological evaluation	0-1-10 mg/kg	G16	6-14-35	← pups number & weight ↓ AGD ↑ opened vaginas ↑ Vaginal abnormalities	No MOA proposed	ns	NR	no	no	ns
{Gellert, 1978; 1979}	Rat (FM)	SD	Sexual organs and male fertility	PVE & anovulation (F) & fertility testing (M) sexual organs weight (M&F)	0-15 mg/kg/d	GD14-20	180	← in treated dams ← on male fertility ↓ ovaries weight ↑ adrenal weight & PVE & anovulation (F)	No MOA proposed	LOAEL 15 mg/kg/d	NR	mirex, dieldrin, and Aldrin, methoxychlor, Aroclor	no	ns
{Laessig, 2007}	Rat (FM)	SD	Brain	Sexual behaviors	0-5 mg/kg	GD16	50	↑ crossing, lordosis, male mounting (F) ↑ lordosis (M)	Permanent changes in adult behavior were consistent with both estrogenic and anti-estrogenic actions	ns	NR	no	no	ns
{Laessig, 1999}	Rat (FM)	SD	SDN-POA Sexual organs	sexual differentiation of the rat brain AGD	0-5 mg/kg	GD16	6	↑ AGD (male) ↑ SDN-POA volume (F)	Estrogen like masculinizes the SDN-POA by preventing apoptotic cell death	ns	NR	bisphenol A diethylstilbestrol		
{Sierra, 1986}	Rat(F)	SD	Vagina	Vaginal opening, PVE, sexual behavior	1 mg/pups	PND4		earlier vaginal opening ↑ PVE Irregular Sexual behavior	treatments may have masculinized the developing hypothalamus	ns	NR	no	testosterone	ns

In bold MOA that can be effective at low doses. "?" Information not found ; "ns"= not studied ; "NR": Not reversible ; ≠ no differences with control group ; ↑ increased or induction ; ↓ decrease or inhibition ; ← no effect. Conversions: 1 ppm in food ≈ 0,1 mg/kg/d (adult rat) or 0,15 mg/kg/d (adult mouse) ; 1 µM chlordecone = 0,491 µg.

Exposure window: G =during gestation (doses refer to mothers exposure), G+L = during gestation and lactation (idem), PNDx = post-natal day "n" (dose are neonates exposure), mg/kg = one dose; mg/kg/d = continuous dosage.

E2 : 17β-estradiol. AGD: anogenital distance. PVE: persistent vaginal estrus. SDN-POA: sexual dimorphic nucleus of the preoptic area.

### 3.2.9. Mode d'action sur la fertilité

Chez l'homme, les atteintes à la fertilité masculine (oligospermie, nombre, motilité et survie des spermatozoïdes) semblent liées à de fortes doses. Ces effets sont réversibles après la fin de l'intoxication. Il n'y a pas d'études animales chez les mâles. Chez les femelles (mammifères), 13 études sont disponibles. Elles identifient de nombreux mécanismes reliés à l'ostrogénicité du chlordécone à forte dose (Table 10). On observe notamment des modifications du tissu utérin, des hormones circulantes et des récepteurs hormonaux ainsi qu'une baisse de la réceptivité sexuelle. Néanmoins, d'autres mécanismes non œstrogéniques sont à l'œuvre car les effets de l'estradiol ne sont jamais complètement reproduits par le chlordécone. D'autres substances, notamment DDT, endosulfan, dieldrin, methoxychlor, toxaphène, ont été testées concomitamment au chlordécone. Seul l'estradiol semble partager une partie des mécanismes d'action du chlordécone. Aucune étude ne s'est intéressée à la réversibilité des effets.

Chez 28 travailleurs intoxiqués à Hopewell, les niveaux d'hormones lutéinisantes, d'hormones stimulant les follicules et de testostérone étaient normaux. Cependant, on a observé chez 20 d'entre eux : des oligospermies et une baisse des paramètres spermatiques (nombre, motilité et survie des spermatozoïdes). Les examens histopathologiques de tissus testiculaires chez 2 d'entre eux révèlent l'arrêt de la maturation des spermatozoïdes (processus réversible). Chez les 13 personnes qu'il a été possible de suivre sur plusieurs années la normalisation des paramètres spermatiques coïncide avec la baisse des chlordéconémies {Guzelian, 1982}.

Chez l'animal, les études utilisant une espèce ovipare (poisson, poule, alligator) ont été exclues {Vonier, 1996 ; Das, 1999 ; Flouriot, 1995 ; Palmiter, 1978 ; Thomas, 2004 }. Dans les cellules utérines de rat, le chlordécone possède une affinité faiblement compétitive à l'estradiol sur les récepteurs ER :  $EC_{50} = 70 \mu M$  ;  $RBA = 0,013$  {Blair, 2000}. Il déplace les ER depuis le cytosol vers le noyau cellulaire {Bulger, 1979 ; Hammond, 1979}. *In vivo*, son action est lente mais durable, probablement en raison de ses propriétés accumulatrices dans l'organisme {Hammond, 1979}. La faculté du chlordécone à déplacer les ER serait spécifique

aux cellules utérines car le même phénomène n'est pas observé dans les cellules neuronales contrairement à l'estradiol qui déplace les ER dans les deux types de cellules {Williams, 1989}. Le chlordécone n'a pas d'effet sur les hormones gonadotrophiques hypophysaires (hormones lutéinisantes et folliculostimulantes), mais il antagonise l'effet stimulant de l'estradiol à un niveau de concentration relativement faible (1  $\mu$ M) {Huang, 1986}.

Chez la souris C57BL génétiquement modifiée pour ne pas exprimer le gène des ER $\alpha$  (ER $\alpha$  knock-out), il stimule la lactoferrine alors que l'estradiol ne possède pas cette faculté ni celle d'antagoniser l'effet du chlordécone. Ces résultats suggèrent la présence d'une voie de signalisation non œstrogénique, médiatrice des effets utéro-trophiques de certains œstrogènes environnementaux (chlordécone) ou physiologiques (4-hydroxyestradiol-17 $\beta$ ) {Das, 1997}. En utilisant cette fois des souris CD-1 de type sauvage mais ovariectomisées, on montre une stimulation non œstrogénique des récepteurs de la progestérone (PR), cependant limitée à la couche épithéliale {Das, 1998}. La capacité du chlordécone à induire de manière persistante les protéines de stress « Bip » au niveau du réticulum endoplasmique de cellule utérine, contrairement au methoxychlor et à l'o,p'-DDT qui n'en sont pas capables, pourrait expliquer ces effets œstrogéniques en dépit d'une faible affinité pour les ER {Ray, 2007}. Néanmoins ce mécanisme n'est significatif qu'à dose relativement élevée (> 7,5 mg/kg). Dans une culture de cellules tumorales surrénaliennes de souris (Y-1), le chlordécone inhibe la conversion de la prégénolone en 20  $\alpha$ -dihydroprogestérone {Warner, 1987}.

Chez le rat Fisher 344, le chlordécone n'a pas d'effet sur la stimulation des récepteurs de la progestérone dans l'hypothalamus, dans l'aire pré optique et dans l'hypophyse. Chez les rates immatures les PR sont stimulés au niveau de l'utérus mais pas chez la rate adulte ovariectomisée. En combinaison avec l'estradiol, le chlordécone ne modifie pas la stimulation des PR cérébraux induite par l'estradiol. Ces résultats indiquent que l'effet inhibiteur sur la réceptivité sexuelle des femelles n'est pas induit par une compétition du chlordécone avec l'œstradiol sur les PR du SNC {Eckols, 1989}. De plus, contrairement à l'estradiol, il n'induit pas une augmentation de la sécrétion protéique de l'endomètre {Heinz, 1987}.

Trois heures après une dose trémorigène (50 mg/kg), la réceptivité sexuelle des rats femelles est inhibée. Dans l'hypothalamus, la production de sérotonine et d'acide 5-hydroxyindoleacetic est augmentée pendant que celle de noradrénaline diminue. L'effet inhibiteur du chlordécone sur la réceptivité sexuelle est trop rapide pour résulter d'un

mécanisme œstrogénique {Brown, 1991}. Son affinité pour les ER semble responsable d'un effet prolifératif sur les cellules de léiomyome utérin de rate à faible concentration (1  $\mu$ M) {Hodges, 2000}.

**Table 10 : Descriptive summary of studies on chlordecone modes of action on **fertility** (animal)**

Study	Specie (sex)	Strain or cell line	Effect indicator	organs/ tissues/ cells	design	Dose or dose range	duration (j)	Chlordecone results	Proposed chlordecone MOA	Proposed threshold	Effect revers	Other chemicals tested	Positive control	Synergy
{Warner, 1987}	Mouse (F)	Y-1 (adrenal tumor)	20 alpha-dihydroprogesterone	Adrenal	in vitro	40µM	?	↓ 20 alpha-dihydroprogesterone	Decreased conversion of pregnenolone	?	ns	Mirex (no effect)	no	ns
{Blair, 2000}	Rat (F)	S-D ovariectomisée	ER affinity	Uteri	in vitro	1-100µM	3	Weak E2 competitive activity	ns	EC <sub>50</sub> =70µM RBA=0.013	ns	100 substances. RBA chlordecone > DDE, DDT, and DDD	E2	ns
{Bulger, 1979}	Rat (F)	SD ovariectomisée	ER in cells nuclear fraction	Uteri	in vitro & in vivo	4-16µM 40 mg/kg		↑ estrogen receptor in the nuclear fraction	Uteri cells cytosol to nuclear translocation of ER (like E2 does)	?	ns	ns	E2	ns
{Hammond, 1979}	Rat (F)	Wistar	ER affinity	Uteri	in vivo	0-6-15-25-50 mg/kg	3	↑ ER nuclear fraction ↑ PR synthesis	slow onset of action but prolonged duration of interaction	ns	ns	Mirex, DDT	E2	ns
{Williams, 1989 #275}	Rat (F)	F-344	ER affinity	Uteri and neurons	in vivo	0-20-80 mg/kg	1	↑ ER uteri nuclear fraction ← ER in neurons nuclear fraction	cytosol to nuclear translocation of ER in uteri cells (like E2) but not neurons (unlike E2)	?	ns		E2	ns
{Ray, 2007}	Mouse (F)	CD-1	Bip stress protein and uterine growth	Uteri	in vivo	7.5-15-30 mg/kg	1	↑ Bip stress protein endoplasmic reticulum ↑ Uterine growth	Bip amplified estrogenic effect of chlordecone	7.5 mg/kg	ns	methoxychlor, DDT (no effect)	ns	recombinant adenoviral for antisense Bip
{Huang, 1986 }	Rat (F)	Inbred Strains	Luteinizing and folliculate stimulated Hormones	Pituitary	in vitro	0.1-10 µM	0,25	No effect alone, Antagonize E2 stimulation	chlordecone is not estrogenic to pituitary hormones release	1 µM	ns	mirex	E2	ns
{Das, 1997}	Mouse (F)	C57BL ERα "knock-out" (ERKO mice)	Lactoferrin	Uteri	in vivo	7.5 mg/kg	1	↑ Lactoferrin	Estrogenicity not dependent on ERα pathway	?	ns	4-OH-E2	E2 (no effect)	ns
{Das, 1998}	Mouse (F)	CD-1 ovariectomisée	Lactoferrin and PR	Uteri, epithelium and stroma cells	in vivo	7.5 mg/kg	1	↑ Lactoferrin and PR in both cells anti-estrogen inhibit only in stroma	Estrogenicity not dependent on ERα pathway and cells specific	?	ns	DDT; DDD (no effect)	4-OH-E2, E2 and ICI-182780	ns
{Eckols, 1989}	Rat (F)	F-344 (immature, or ovariectomized)	progesterone receptor	hypothalam us, preoptic area, uteri pituitary	in vivo	75 mg/kg	1	↑ PR immature uteri ← PR ovariect. uteri ← PR CNS & pituitary	Chlordecone inhibition of sexual behavior not related to estradiol production	ns	ns	no	ns	ns
{Hodges, 2000}	Rat (F)	Eker	Proliferative cells	uterine leiomyoma	in vitro	0.1-100 µM	7	↑ proliferation	ER agonist	1 µM	ns	HPTE, endosulfan (agonist). Dieldrin, methoxychlor, toxaphene (no effect)	ICI 182780 (anti effect)	E2
{Heinz, 1987}	Mouse (F)	Swiss-Webster	proteinaceous secretions	uterine endometrium	in vivo	2.5-5-10 mg/kg/d	9	← proteinaceous secretions	differ qualitatively from E2	10 mg/kg/d	ns	ns	E2	ns
{Brown, 1991}	Rat (F)	CDF-344	Serotonin 5-HIAA noradrenaline	Hypothalam us and preoptic area	in vivo	25-50-75 mg/kg	1	↓ sexual receptivity, within 1 h (75mg/kg) and 3h (50 mg/kg) ↑ serotonin & 5-HIAA ↓ noradrenaline	Due to the rapidity of effect a nonsteroidal MOA is supposed to induce neuro reproductive toxicity	25 mg/kg	ns	no	no	ns

In bold MOA that can be effective at low doses. "?" Information not found ; "ns"= not studied ; "NR": Not reversible ; ≠ no differences with control group ; ↑ increased or induction ; ↓ decrease or inhibition ; ← no effect. Conversions: 1 µM chlordecone = 0,491 µg. PR: progesterone receptor. CNS: central nervous system. E2: 17β-estradiol. 5-HIAA: 5-hydroxyindoleacetic acid.



### 3.2.10. Mode d'action sur le système immunitaire

Il n'y a pas d'étude mécanistique chez l'homme. Chez l'animal, le seul mode d'action du chlordécone, observé à un faible niveau de dose ( $<1\mu\text{M}$  ou  $<1\text{ mg/kg}$ ), est l'augmentation des lymphocytes B et T CD4 dans la rate chez la souris (NZBxNZW)F1 ovariectomisée, probablement via son activité œstrogénique (lymphocytes B) ou via l'arrêt de l'apoptose (T CD4) (Table 11). L'irréversibilité de l'effet n'a pas été étudiée. Les auteurs évoquent le lupus érythémateux comme maladie humaine correspondante. Il n'y a pas de comparaison animal/homme possible. Il n'y a pas de cohérence de résultats chez l'animal puisque chez le rat on ne voit pas d'augmentation des lymphocytes B. On utilise l'estradiol comme témoin positif. Une seule étude a testé d'autres substances. L'apparition de l'effet à faible dose est possible chez des personnes prédisposées au lupus érythémateux systémique.

Une étude *in vivo* montre que le chlordécone augmente les lymphocytes B et T CD4 à faible dose (0,48 mg/kg/j x 42j) chez les souris (NZBxNZW)F1 ovariectomisées {Wang, 2007b ; Wang, 2008}. En revanche le chlordécone n'a pas d'effets sur la prolactine {Wang, 2007a}. Une autre étude *in vivo* trouve une baisse des lymphocytes totaux et des lymphocytes NK chez les rats F344 exposés oralement à 10 mg/kg pendant 10 j, uniquement chez ceux qui sont atteints de tremblements (forte dose). L'effet du chlordécone sur les lymphocytes serait donc dû à sa toxicité générale {Smialowicz, 1985}. Tous ces effets semblent liés à l'activité œstrogénique du chlordécone mais sont décrits comme partiellement comparables à ceux de l'estradiol.

Une étude *in vitro* a montré que le chlordécone inhibe à haute dose l'activité de NF- $\kappa$ B via l'inhibition probable des Toll-like receptor TLR4 et TLR2. La relation dose réponse du chlordécone montre une  $\text{EC}_{50}$  d'environ  $70\mu\text{M}$  et une inhibition totale à  $100\mu\text{M}$ . Les auteurs pensent que la fonction cétone ou alcool des molécules testées est responsable des effets observés {Igarashi, 2006}.

### *3.2.10.1. Remarques sur l'immunité*

Chez la souris (NZBxNZW)F1, le chlordécone accélère la survenue de maladie auto-immune caractérisée par des atteintes rénales mises en évidence par le gonflement et la prolifération des glomérules et par une dilation et une sclérose des tubules {Sobel, 2005 ; Sobel, 2006}. Elle s'accompagne d'une élévation de la protéinurie et d'une augmentation du poids de la rate. Chez les travailleurs d'Hopewell exposés à des concentrations plusieurs centaines de fois supérieures sur une durée comparable, aucune élévation de la protéinurie ou de la créatinine urinaire n'a été observée {Guzelian, 1982}. En revanche, certains travailleurs ont présenté une hépatomégalie (n=9) parfois accompagnée de splénomégalie, d'éruptions cutanées de formes érythémateuses maculopapuleuses sans prurit (n=7) et des douleurs articulaires proximales (n=14) {Taylor, 1978}. Ces observations cliniques seraient compatibles avec une atteinte du système immunitaire ou un dérèglement auto-immun transitoire.

**Table 11: Descriptive summary of studies on chlordecone modes of action on the **immune system** (animal)**

Study	Specie (sex)	Strain	Effect indicator	organs/ tissues/ cells	design	dose (s)	duration (j)	Chlordecone results	Proposed MOA	Proposed threshold	Effect revers.	Other substances tested	Positive control	Synergy
{Smialowicz, 1985}	Rat (M)	F344	Lymphocytes T, B, i NK	Thymus & spleen	in vivo	0-0.6-1.2-2.5-5-10 mg/kg/d	10	No effect without a significant decrease in body weight	Probably due to overt toxicity	10 mg/kg/d	ns	no	cyclophosphamide	ns
{Igarashi, 2006}	Mouse ( ? )	?	NF-kB activated by LPS or Pam <sub>3</sub> CSK <sub>4</sub>	Macrophage RW264	in vitro	100 et 200 µM	np	↓ NF-kB activity Cytotoxic at 100 µM	via inhibition of Toll-like receptor 4 et 2	100 µM	ns	yes (n=37)	no	ns
{Wang, 2007a}	Mouse (F)	(NZBxNZW)F1	Prolactin	spleen	in vivo	0-0.48-2.4 mg/kg/d	42	No effect	Should have another MOA on immune system	ns	ns	no	E2	ns
{Wang, 2007b}	Mouse (F)	(NZBxNZW)F1	Lymphocytes B	spleen	in vivo	0-0.48-2.4 mg/kg/d	42	↑ lymphocytes B	<b>Reduce lymphocytes B apoptosis without modifying proliferation. Act partially as E2</b>	ns	ns	no	E2	ns
{Wang, 2008}	Mouse (F)	(NZBxNZW)F1	Lymphocytes T CD4	spleen	in vivo	0-0.48-2.4 mg/kg/d	42	↑ TNF-α, IL-2, IFN-γ & GM-CSF ↓ apoptosis T CD4,	<b>Reduce lymphocytes T apoptosis without modifying proliferation. Numerous differences as compared to E2 MOA</b>	ns	ns	no	E2	ns

In bold MOA that can be effective at low doses. "?" Information not found ; "ns"= not studied ; "NR": Not reversible ; ≠ no differences with control group ; ↑ increased or induction ; ↓ decrease or inhibition ; ← no effect. Conversions: 1 µM chlordecone = 0,491 µg. ME-LI : [Met5]-enkephalin-like immunoreactivity. LPS : lipopolysaccharide. Pam3CSK4 : a bacterial lipopeptide. NF-kB: nuclear factor kappa B. TNF-α : tumor necrosis factor α. IFN-γ : gamma-interferon. GM-CSF : granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. E2 : 17β-estradiol.

### 3.2.11. Mode d'action sur les reins

Les atteintes rénales se produisent à faible dose chez les souris et les rats prédisposés au lupus érythémateux systémique. Il est irréversible. Il ne correspond pas aux atteintes rénales humaines. Faute d'étude ad hoc, on ne sait pas si le mode d'action est une toxicité directe sur le glomérule ou via la promotion du lupus érythémateux systémique conduisant à l'accumulation rénale de complexe protéique de haut poids moléculaire. L'effet ne se produit pas dans toutes les souches de rats ou de souris testées, seules les souches prédisposées aux maladies auto immunes sont atteintes. Il n'y a pas de synergies connues avec d'autres substances.

Les atteintes rénales de forme hyperplasie glomérulaire sont l'effet critique choisi par l'US-EPA, l'ATSDR, l'OMS et l'ANSES pour dériver les valeurs toxicologiques de références chroniques {AFSSA, 2003 ; AFSSA, 2007b ; ATSDR, 1995 ; US-EPA, 2009A ; WHO, 1984}. Chez l'homme, aucun signe d'atteinte rénale (protéinuries et créatinines normales) n'a été observé chez les travailleurs intoxiqués au chlordécone à Hopewell ou Baltimore (USA). Ces travailleurs étaient exposés à des niveaux très largement supérieurs à celui des rats et souris chez qui l'hyperplasie glomérulaire s'est développée {Cannon, 1978 ; Guzelian, 1980 ; Martinez, 1978 ; Taylor, 1982 ; Taylor, 1978 ; Guzelian, 1982 ; Guzelian, 1992}.

Chez le rat Wistar et la souris NZBxNZW-F1 exposés à faible dose vie entière au chlordécone on observe des atteintes rénales localisées sur le glomérule {Larson, 1979 ; Sobel, 2005 ; Sobel, 2006 ; Wang, 2007b ; Wang, 2007a}. L'action du chlordécone ne semble pas dépendant du système endocrinien parce qu'il n'est pas corrélé à l'hypertrophie utérine {Sobel, 2005}. De plus, le taux de prolactine sérique est augmenté par l'estradiol (10 à 20 fois plus que le groupe témoins) alors qu'il est diminué par le chlordécone {Wang, 2007a}. Le chlordécone et l'estradiol augmentent les lymphocytes B via l'inhibition de leur apoptose sans accélérer leur prolifération. Cependant le chlordécone, contrairement à l'estradiol, ne diminue pas les lymphocytes B transitoires ni n'augmente leurs présences dans la zone marginale. En dépit des apparences le chlordécone ne fonctionne pas comme un œstrogène sur le système immunitaire {Wang, 2007b}.

Par ailleurs, il est maintenant clairement établi que l'hyperplasie glomérulaire chez le rat, ne connaît pas d'équivalent chez l'homme {Hard, 2013 ; Hard, 2009}. Une étude a montré que l'incidence spontanée des maladies rénales chroniques progressives vie entière était de 46 % chez le rat Wistar (femelle et mâle), de 45 % (femelle) et 62 % (mâle) chez le rat Brown Norway et de 37 % chez la femelle Sprague-Dawley {Gray, 1992}. Ce n'est pas la première étude publiée sur le sujet {Berg, 1965} ni même par cet auteur {Gray, 1977}. Dans l'étude de Larson en 1979 chez le rat Wistar (étude princeps) l'incidence des atteintes glomérulaires chez les témoins était de 12 % (femelles) à 55 % (mâles). Enfin, cette atteinte rénale apparaît chez les souris prédisposées (souche NZBxNZW-F1) mais pas chez d'autres souris (souche BALB/c) {Sobel, 2006}.

### 3.2.12. Mode d'action trémorigène

Il y a 23 études portant sur les mécanismes d'action trémorigène du chlordécone. Chez l'homme et chez les mammifères, cet effet ne survient qu'au-delà d'un niveau de dose élevé. Il est réversible chez l'homme quelques mois après arrêt de l'exposition. L'effet trémorigène du chlordécone est principalement lié à la perturbation des équilibres de neurotransmetteurs et à une perte d'énergie cellulaire tant au niveau musculaire que nerveux. Ces mécanismes ne semblent pas limités par un seuil de dose mais les tremblements eux n'apparaissent qu'au-dessus d'une dose unique de 40 mg/kg (rat) ou 25 mg/kg (souris). Il s'agit donc d'un effet aigu qui n'est pas intéressant pour les expositions chroniques à faible dose mais dont les mécanismes d'action pourraient engendrer d'autres effets sur le système nerveux central notamment pendant le développement ou pendant le vieillissement.

*In vivo* chez le rat Sprague-Dawley (25 mg/kg/j x 3j), le chlordécone diminue l'activité de l'ATP dans les muscles ce qui a pour conséquence de réduire l'énergie disponible {Mishra, 1980}. Chez la souris (25/mg/j x 3j) on observe une baisse de l'activité ATP (-30 à -60 %), dans le synaptosome {Desaiah, 1978}. L'inhibition des  $\text{ATP Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  est bien corrélée à l'apparition des tremblements {Jordan, 1981}.

Une étude *in vitro* trouve que le chlordécone inhibe la lactate déshydrogénase<sup>23</sup> (LDH) de cellules musculaires de lapin à partir de 10  $\mu\text{M}$  {Hendrickson, 1975}. Une autre étude incluant en plus du lapin la LDH de bœuf, de cochon, de poulet et d'humain, montre une inhibition à partir de 4,5  $\mu\text{M}$  mais uniquement sur les iso enzymes M4 et complètement

---

<sup>23</sup> La **L-lactate déshydrogénase** à NADH est une enzyme présente dans une grande diversité d'organismes, aussi bien végétaux qu'animaux. Elles catalysent la conversion du pyruvate en lactate.. En médecine, la LDH est souvent utilisée comme marqueur de dommage tissulaire. Chez les mammifères, chaque sous-unité peut être soit de type **H** (anglais heart = cœur) ou **M** (muscle), Il y a donc cinq isotypes de LDH :

LDH-1 (4H) - principalement dans le cœur

LDH-2 (3H1M) - principalement dans le système réticulo-endothélial

LDH-3 (2H2M) - principalement dans les poumons

LDH-4 (1H3M) - principalement dans les reins

LDH-5 (4M) - principalement dans le foie et les muscles striés

En général, la forme prédominante dans le sérum est la LDH-2. Un taux de LDH-1 plus élevé que celui de LDH-2 suggère un infarctus du myocarde (des lésions des tissus cardiaques qui libèrent la LDH cardiaque, qui est riche en LDH-1, dans la circulation sanguine). Le diagnostic, sur base de ce phénomène, de l'infarctus a toutefois en grande mesure été supplanté par la mesure des taux de troponine I ou T. (<http://fr.wikipedia.org/>)

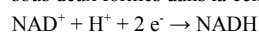
réversible. Les iso enzymes H4, y compris humaines ne sont pas sensibles au chlordécone {Anderson, 1977}. L'effet du chlordécone est annulé par l'addition de NAD et de NADH<sup>24</sup> {Anderson, 1978 ; Anderson, 1977}. Les auteurs concluent que le chlordécone agit directement sur l'enzyme. La quatrième étude trouve une diminution de la LDH mais uniquement à des concentrations de chlordécone, de dieldrin, de mirex, de o,p'-DDT ou de p,p'-DDT, supérieures à leurs limites de solubilité. L'effet est annulé par l'addition de solvant (éthanol), de surfactant (Triton X-100) ou d'albumine sérique de bœuf. Un phénomène de co précipitation expliquerait ces résultats : la LDH « enfermée » par l'organochloré est précipitée avec lui sous l'action d'un solvant ou d'un surfactant {Meany, 1979}.

Au total, l'inhibition de la LDH est un phénomène survenant à forte dose (au-dessus de sa limite de solubilité) et réversible. Néanmoins une étude toxicologique chez le rat a décrit une faiblesse musculaire progressant encore 49 jours après une dose unique et alors que les autres signes de toxicité neuromusculaire (tremblements) avaient disparu. La force musculaire est redevenue normale 6 mois après l'exposition {Egle, 1979}. Ces atteintes musculaires et leurs persistance n'ont pas été observées chez les ouvriers d'Hopewell {Guzelian, 1982}.

L'analyse histopathologique de muscles (petit glutéal) et nerfs périphériques (sciatique) de rats ayant reçu du chlordécone pendant 8 jours par voie parentérale indique : la disparition des lipides et du glycogène musculaire, des dommages aux mitochondries, sans altérer la force musculaire et une démyélinisation des nerfs périphériques, ainsi qu'une vésiculation du cytoplasme des cellules de Schwann {Phillips, 1985a ; Phillips, 1985b}. Quelques jours après l'exposition (8 à 28 j) les lipides, le glycogène et les mitochondries sont redevenus normaux. Les auteurs supposent que l'effet du chlordécone sur les muscles résulte de l'altération du métabolisme mitochondrial et de la perméabilité calcique membranaire. Ceci est cohérent avec les résultats de Mishra et al, 1980. Par ailleurs, il n'y a pas destruction de la fibre musculaire {Gerhart, 1983}.

---

<sup>24</sup> Le NAD (nicotinamide adénine dinucléotide) est une coenzyme présente dans toutes les cellules et qui aide les enzymes à transférer les électrons pendant les réactions d'oxydo-réductions du métabolisme de formation de l'ATP. Le composé est un dinucléotide, puisqu'il est composé de deux nucléotides liés par leurs groupes phosphate. Un des nucléotides contient une adénine tandis que l'autre contient un nicotinamide. Dans le métabolisme, le NAD<sup>+</sup> est impliqué dans les réactions redox en transportant des électrons. Cette coenzyme est présente sous deux formes dans la cellule. NAD<sup>+</sup> est un agent d'oxydation et NADH est un agent de réduction.



Le transfert d'électrons est la principale fonction du NADH. La biosynthèse du NAD<sup>+</sup> s'effectue au sein même du noyau cellulaire, à partir du nicotinamide mono nucléotide (NMN). (<http://fr.wikipedia.org/>)

Chez le rat Fisher 344 *in vivo*, l'effet trémorigène du chlordécone correspond à l'augmentation de l'activité noradrénergique. Une dose unique 75 mg/kg de chlordécone en injection intrapéritonéale induit des tremblements en douze heures. A l'autopsie, on trouve une augmentation de la glycine, de l'acide 5-hydroxyindoleacetic (5-HIAA) et du 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycolle (MHPG) au niveau du tronc cérébral et de la moelle épinière. Le prétraitement avec de la phénytoïne<sup>25</sup> (anti épileptique) accélère les tremblements dus au chlordécone et accroît le MHPG dans le tronc cérébral {Tilson, 1986a}.

Chez la souris ICR, une dose de 25 mg/kg induit des tremblements et divise par deux la concentration de calcium dans le système nerveux central {Hoskins, 1981}. Cela est également vrai chez le rat où l'on observe qu'une dose orale trémorigène de 40 mg/kg correspond à une concentration mitochondriale de 0,2  $\mu$ M {End, 1979}. L'injection de calcium dans le ventricule cérébral augmente les tremblements dus au chlordécone et atténue ceux engendrés par le DDT. La phenoxybenzamine (utilisé comme antagoniste irréversible non sélectif des récepteurs alpha-adrénergiques) atténue les deux {Herr, 1987}. La fuite du calcium cellulaire au niveau du système nerveux central réduit la production des inhibiteurs d'activité GABA (Acide gamma-aminobutyrique) et de dopamine {Fujimori, 1982a ; Fujimori, 1986 ; Hoskins, 1981}. Fujimori et al. n'observent pas de baisse concomitante de la sérotonine et de la noradrénaline au niveau du striatum des rats {Fujimori, 1982a}. Par ailleurs, la baisse du GABA est observée dans le striatum mais pas dans le cervelet ni dans l'hippocampe {Gandolfi, 1984}. Le chlordécone induit également une baisse de l'activité enképhaline hypophysaire restaurée par des agents anti dopaminergique {Hong, 1985}. Dans la moelle épinière de souris, le chlordécone perturbe l'équilibre sérotonine/noradrénaline de la même manière que l'estradiol, l'oxotrémorine, l'harmaline, le catéchol, la clonidine {Hwang, 1979}. Chez le rat femelle, le chlordécone inhibe la liaison de la sérotonine (radio marquée) à ses récepteurs dans le striatum mais pas dans le cortex, l'hypothalamus, l'hippocampe, le tronc cérébral ni le mésencéphale {Uphouse, 1986b}. Il semble que le chlordécone augmente la métabolisation de la sérotonine striatale sans modifier la dopamine, l'aspartate, la taurine, le glutamate, la glycine et le GABA {Hong, 1984}.

---

<sup>25</sup> La **phénytoïne** est une molécule faisant partie du groupe des hydantoïnes, utilisée en pharmacie principalement comme antiépileptique. Agissant comme bloqueur des canaux sodiques, elle est efficace dans les crises d'épilepsie généralisées tonico-cloniques ou partielles. Elle fait aussi partie des antiarythmiques de classe 1b aux côtés notamment de la lidocaïne et est, de façon moins connue, le médicament de choix de l'intoxication aux digitaliques type digoxine. Elle est responsable de beaucoup d'effets indésirables tels hypertrophie gingivale, anémie, neutropénie, thrombopénie, etc. L'induction enzymatique des cytochromes P450, principalement 3A4, qu'elle provoque, est responsable de nombreuses interactions médicamenteuses comme l'inactivation des contraceptifs oraux lors d'un traitement concomitant. (<http://fr.wikipedia.org/>)



L'effet trémorigène du chlordécone est atténué par l'injection sous cutanée d'un inhibiteur de l'ornithine décarboxylase<sup>26</sup> (ODC) : le difluorométhylornithine. Cette protection est annulée par la putrescine laquelle résulte de la décarboxylation de l'ornithine par l'ODC. Le difluorométhylornithine n'a pas d'effet sur les tremblements induits par le p,p'-DDT {Tilson, 1986b}. Notons que l'ODC semble également impliquée dans la promotion de certains cancers.

---

<sup>26</sup> **L'ornithine décarboxylase** (ODC) (EC 4.1.1. 17) est une enzyme de la famille des lyases libérant le groupement carboxyle de l'acide aminé ornithine. Il y a production de putrescine (1,4-diaminobutane), une diamine primaire qui alcalinise le milieu. **L'ornithine décarboxylase** est une enzyme induite par l'anaérobiose et un pH acide.

La réaction de décarboxylation de l'ornithine catalysée par ODC est la première étape engagée dans la synthèse des polyamines, en particulier la putrescine, la spermidine et la spermine. Ces polyamines jouent un rôle important pour stabiliser la structure de l'ADN, la réparation des cassures double brin de l'ADN et comme antioxydants. Par conséquent l'ornithine-décarboxylase est une enzyme essentielle à la croissance cellulaire, et à la production de polyamines nécessaires pour stabiliser l'ADN nouvellement synthétisé. Le manque de ODC provoque l'apoptose des cellules embryonnaires chez la souris, induite par des lésions de l'ADN.

L'ODC est une cible transcriptionnelle de l'oncogène Myc et est surexprimée dans une grande variété de cancers. Les polyamines initialisées par l'ODC augmentent la croissance cellulaire et diminuent l'apoptose. La lumière ultraviolette, l'amiante et les androgènes prostatiques sont connus pour induire une augmentation de l'activité ODC associée à un cancer. Les inhibiteurs de l'ODC comme l'eflornithine ont été montrés pour réduire efficacement les cancers dans des modèles animaux et des médicaments ciblant ODC sont testés pour une utilisation clinique potentielle. Le mécanisme par lequel ODC favorise la cancérogenèse est complexe et n'est pas entièrement connu. Outre leur effet direct sur la stabilité de l'ADN, les polyamines régulent aussi positivement les gènes des jonctions lacunaires et régulent à la baisse les gènes des jonctions serrées. Les gènes des jonctions lacunaires sont impliqués dans la communication entre les cellules cancérogènes et les gènes des jonctions serrées agissent comme suppresseurs de tumeurs.

L'expression du gène ODC est induite par un grand nombre de stimuli biologiques, y compris la crise cérébrale de type épileptique (brain seizure). L'inactivation de l'ODC par difluorométhylornithine (eflornithine) est utilisée pour traiter les cancers et la croissance des poils du visage chez les femmes ménopausées. ODC est également une enzyme indispensable à certains parasites comme Trypanosoma, Giardia et plasmodium, un fait exploité pour traiter ces parasites avec l'eflornithine. (<http://fr.wikipedia.org/>)

**Table 12: Descriptif résumé des études sur les mécanismes d'actions de l'effet trémorigène du chlordécone (musculaire et nerveux)**

Références	Espèce	Souche	Indicateur	organes/ tissus/ cellules	Adminis- tration	dose (s)	durée (j)	Résultat du chlordécone	MdA proposé	seuil?	revers	autres substance s testées	Substanc es actives	Substan ces inactives
{Desaiah, 1978}	Souris	?	ATP	Synaptosome	in vitro & in vivo	1-10µM 0-25-50mg/kg	3	↓ 30 à 60% activité ATP (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> and Mg <sup>2+</sup> -)	Tremblements liés à la baisse de l'ATP mitochondriale	?	?	non		
{Mishra, 1980}	Rat	Sprague- Dawley	ATP	Muscle	in vivo	0-10-25-50mg/kg	3	↓ ATP	Diminution de l'énergie cellulaire	?	?	non		
{Jordan, 1981}	Rat	Sprague- Dawley	v	Synaptosome	in vivo	0-10-25- 50mg/kg/j	3	↓ Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> et oligomycine- sensitive Mg <sup>2+</sup> ATPs dans le synaptosome cérébrale est signif corrélé (R=0,96) aux tremblements		?	?	non		
{Hoskins, 1981}	Souris	ICR	Ca	SNC	in vivo	25mg/kg	8	↓ 55% Calcium total cérébral	Tremblements dus à la baisse du Ca	?	?	non		
{End, 1979}	Rat	?	Ca <sup>2+</sup>	SNC	in vitro & in vivo	0,01-10µM 40 mg/kg	1	↓ transport mitochondrial du Ca <sup>2+</sup> via phosphorylation oxydative.	Une dose trémorigène 40mg/kg produit une concentration de Chlordécone mitochondrial cérébrale comparable à 2µM in vitro	40 mg/kg	?	?	Chlordéco ne	
{Herr, 1987}	Rat	F344	Ca <sup>2+</sup>	SNC	in vivo	60mg/kg	1	↑ tremblements	Le Ca injecté dans le cerveau augmente les tremblements dus au chlordécone. La phenoxybenzamine (antagoniste irréversible non sélectif des récepteurs alpha- adrénergiques) les atténus	?	ne	oui	Chlordéco ne, DDT	
{Hoskins, 1981}	Souris	ICR	Ca <sup>2+</sup>	Synaptosome et myéline	in vivo	0-25mg/kg/j	1 à 8	↓ Ca <sup>2+</sup> cérébral, Ca <sup>2+</sup> lié aux protéines, Ca <sup>2+</sup> mitochondrial et du noyau cellulaire	La fuite du Ca réduit la production des inhibiteurs d'activité GABA et de la dopamine	?	?	non		
{Fujimori, 1982a}	Souris	ICR	Dopamine	striatum	in vivo	10-20-50mg/kg/j	?	↓ la dopamine chez les souris atteintes de tremblements mais pas la sérotonine ni la noradrénaline		?	?	oui	Chlordéco ne	mirex
{Fujimori, 1986}	Souris	ICR	Dopamine	striatum	in vivo	25mg/kg/j	8	↓ la dopamine	via l'atteint de la membrane neuronale pré ou post dopaminergique	?	?	non		
{Hong, 1985}	Rat	Inbred Strains	Enképhaline	Hypophyse	in vivo	75mg/kg	1	↓ la production d'enképhaline hypophysaire comme E2.	L'effet est inhibé par des agents anti dopaminergique	?	?	oui	Chlordéco ne, E2	
{Gandolfi, 1984}	Rat	Inbred Strains	GABA	SNC	in vivo	80mg/kg	1	↓ GABA du striatum mais pas du cervelet ni de l'hippocampe	via ↑ de l'activité sérotoninergique.	?	?	non	Chlordéco ne	
{Anderson, 1977}	lapin, bœuf, poulet, cochon, homme	?	lactate déshydrogénase (LDH)	Muscle	in vitro	1-100µM		↓ LDH iso enzyme M4. Aucun effet sur l'iso enzyme H4 humaine à 80 µM		4,5 µM	oui entièrement	non		
{Anderson, 1978}	lapin	?	lactate déshydrogénase	Muscle	in vitro	?	?	↓ LDH. Effets protecteurs du NAD du NADH	agit directement sur LDH,	?	?	?		
{Hendrickso n, 1975}	lapin	?	LDH	Muscle	in vitro	20µM		↓ LDH 10 µM		?	?	oui	Chlordéco ne, mirex	

Table 12 : suite

Références	Espèce	Souche	Indicateur	organes/ tissus/ cellules	Adminis- tration	dose (s)	durée (j)	Résultat du chlordécone	MdA proposé	seuil?	revers	autres substance s testées	Substanc es actives	Substan ces inactives
{Hoskins, 1981}	lapin, boeuf, saumon	?	lactate déshydrogénase (LDH)	Muscle	in vitro	?		↓ LDH		0	> limite solubilité.	?	oui	dieldrin, chlordéco ne, mirex, o,p'-DDT p,p'-DDT
{Phillips, 1985a}	Souris	BALB C	Lipides et glycogène musculaire	muscles	in vivo	subchronique	8	disparition des lipides et du glycogène musculaire, dommages aux mitochondries, sans altérer la force musculaire	?	ne	oui (24j)	,		
{Phillips, 1985b}	Souris	BALB C	Morphologie des cellules nerveuses	muscles et nerf sciatique	in vivo	subchronique	9	démyélinisation des nerfs périphériques, vésiculation du cytoplasme de Schwann	?	ne	np			
{Tilson, 1986a}	Rat	F344	noradrénaline (métabolite : MHPG)	SNC	in vivo	75mg/kg	1	↑ glycine, 5-HIAA et MHPG. La phénytoïne réduit l'effet sur MHPG	Les tremblements sont dus aux effets adrénergique dans la moelle épinière et le tronc cérébral	?	?	oui	p,p'-DDT	Chlordéc one
{Tilson, 1986b}	Rat	F344	Ornithine décarboxylase (ODC)	?	in vivo	?	?	apparition de tremblements	L'inhibition de l'ODC par le difluoromethylornithine atténue les tremblements dus au chlordécone, protection annulée par la putrescine	?	?	oui	Chlordéco ne	p,p'-DDT
{Hwang, 1979}	Souris	?	Sérotonine	moelle épinrière	in vivo	200mg/kg	1	Phenoxybenzamine et trazodone réduisent les tremblements	Mêmes effets que l'E2 sur les peptides de l'axe hypothalamo - hypophysaire	?	?	oui	oxotrémoni ne, harmaline, catéchol, clonidine	
{Uphouse, 1986b}	Rat	F344	Sérotonine	SNC	in vivo	25- 50-75mg/kg	1	↓ Liaison sérotonine aux récepteurs du striatum mais pas aux cortex, hypothalamus, hippocampe, tronc cérébral mésencéphale		?	?	non	Chlordéco ne	
{Hong, 1984}	Rat	F344	Sérotonine	SNC	in vivo	80mg/kg	1	↑ (5-HIAA) striatale sans modifier la dopamine, l'aspartate, la taurine, le glutamate, glycine et le GABA.	L'augmentation de la 5-HIAA est corrélée avec l'apparition de tremblement.	?	?	non	Chlordéco ne	
{Gerhart,198 3}	Rat	F344	tremblement	np	in vivo	?	?	↑ tremblements. atténués par : chlordiazépoxide, muscimol et mécamylamine, exacerbés par la quipazine	N'agit pas via la destruction des fibres nerveuses. Les catécholaminergiques n'ont pas d'effet sur les tremblements	?	?	np		

« ne » = non étudié ; « np » = non pertinent. E2 = 17β-estradiol ; « ↑ » = augmentation ou induction ; « ↓ » = diminution ou inhibition. « ? » = information non trouvée

**Conversions rapides :** 1 ppm de chlordécone dans l'alimentation ≈ 0,1 mg/kg/j (rat) ou 0,15 mg/kg/j (souris). 1 μM de chlordécone = 0,491 μg/l.

### 3.2.13. Mode d'action divers

#### 3.2.13.1. Thermorégulation

L'effet trémorigène du chlordécone s'accompagne souvent d'une hypothermie chez l'animal. La cause en a été recherchée *in vivo* chez le rat. L'hypothermie serait induite par une vasodilatation périphérique mais pas par un ralentissement métabolique ou une augmentation de l'évapotranspiration. Elle est due à un phénomène adrénérergique impliqué dans le contrôle sympathique de la vasomotricité {Cook, 1988a ; Cook, 1988b ; Cook, 1987}.

#### 3.2.13.2. Myocarde

Dans le muscle cardiaque des rats, le chlordécone inhibe la synthèse des ATP mitochondriaux ( $IC_{50} = 0,05 \mu M$ ) via le blocage des cations Mg, Na et K ce qui entraîne une réduction des catécholamines<sup>27</sup> {Desaiah, 1980b}. Le Mirex n'a pas cet effet. Dans le réticulum sarcoplasmique<sup>28</sup> le chlordécone diminue le calcium total (radio marqué [ $^{45}Ca$ ]) et bloque la production d'ATP dépendante de l'ion calcique ( $IC_{50}=0,7\mu M$ ) {Kodavanti, 1990b}.

Les effets du chlordécone sur le myocarde, son fonctionnement et/ou son développement ne sont pas entièrement compris. L'inhibition des ATP mitochondrial est un mécanisme connu dans beaucoup d'autres populations cellulaires (cerveau, foie, etc.). Néanmoins on ne sait pas si cela a des conséquences cliniques.

---

<sup>27</sup> Notamment l'adrénaline (épinephrine), la noradrénaline (norépinephrine) et la dopamine.

<sup>28</sup> Le **réticulum sarcoplasmique** est le nom donné au réticulum endoplasmique lisse des cellules musculaires striées ou lisses, squelettiques et cardiaques. Il fut décrit pour la première fois par Emilio Verratti (1872-1967) dans les fibres du muscle squelettique. Ce compartiment est une réserve interne d'ions  $Ca^{2+}$  (on l'appelle pour cette raison aussi calciosome) qui se déversent dans le cytoplasme en réponse à l'arrivée d'une dépolarisation de la membrane plasmique causée par la fixation de l'acétylcholine sur des récepteurs nicotiniques de la cellule musculaire. Cette augmentation de calcium cytoplasmique provoque la contraction musculaire en permettant l'interaction entre la myosine et les microfilaments d'actine. Le calcium est ensuite repompé (grâce à une pompe consommant de l'Adénosine triphosphate) dans le réticulum sarcoplasmique.

Le réticulum sarcoplasmique déploie son réseau de manière particulière entre la membrane cytoplasmique et le sarcomère. De telle sorte qu'un potentiel d'action se propage le long du réticulum sarcoplasmique, et que le calcium libéré soit directement en contact avec le sarcomère pour lancer la contraction (schéma d'un sarcomère avec le réticulum sarcoplasmique mis en évidence, plus d'explication sur le système T, etc.). (<http://fr.wikipedia.org/>)

Cet effet est exclu pour les expositions humaines à l'âge adulte. Concernant l'organisme en développement, ce mécanisme d'action (inhibition ATP cardiaques) pourrait être à l'origine de dysfonctionnements ou de malformations.

#### **3.2.14. Synthèse**

L'analyse des connaissances sur les modes d'action du chlordécone permet d'identifier quatre effets non mutagènes du chlordécone comme potentiellement efficaces à faible dose : l'augmentation des cancers hormonaux dépendants (prostate et sein), les atteintes au développement (SNC et possiblement myocarde) et la toxicité sur le foie et sur le système nerveux central (Table 13). Pour les cancers, les modes d'action efficaces aux faibles doses sont l'inhibition de l'aromatase, la perturbation des communications intercellulaires et l'augmentation de l'angiogenèse. Les substances ubiquitaires empruntant les mêmes modes d'action sont le bisphénol A, le DDT, le DDE et le lindane. Pour les atteintes au développement, les perturbations endocriniennes et les atteintes au métabolisme cellulaire de base sont des modes d'action efficaces à faibles doses. Ces modes d'action sont partagés notamment par le cadmium et d'autres métaux ubiquitaires. Concernant l'hépatotoxicité, le mode d'action retenu est l'induction des cytochromes P450. Efficace à faible dose cet effet est partagé par la 2,3,7,8-TCDD, les PCB et le plomb. Concernant la neurotoxicité, le mode d'action observé à faible dose est la baisse de l'activité ATPase qui est également provoquée par le cadmium et l'acrylamide. Enfin, la baisse des ATPases chez le sujet âgé pourrait contribuer à l'apparition ou l'aggravation des maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson ou d'Alzheimer.

La néphrotoxicité ne fait pas partie des effets possibles à faible dose selon les données disponibles (peu nombreuses) sur les modes d'action du chlordécone. Principalement parce qu'il y a incohérence des observations entre l'homme et l'animal et incohérence entre les différentes souches d'espèces murines. Néanmoins un doute subsiste quant au rôle du chlordécone dans la promotion des maladies auto-immunes à composante génétique. De plus, l'atteinte rénale est l'effet critique choisi par les agences de sécurité sanitaire {ATSDR, 1995 ; AFSSA, 2007b ; US-EPA, 2009A}. Toutes ont dérivé une valeur de référence à partir des données de l'étude de Larson et al. {Larson, 1979}. De manière à pouvoir comparer

l'évaluation des risques de cet effet avec les autres, une FER sera donc dérivée pour les atteintes rénales liées au chlordécone.

### **3.2.15. Scores des modes d'action**

La notation des modes d'action selon la grille de critères définie au chapitre des méthodes (§ 2.3.2) a permis d'identifier, parmi 8 effets non mutagènes du chlordécone, rapportés aussi bien chez l'homme que chez l'animal, ceux qui pourraient potentiellement survenir dans une population exposée à faible dose (Table 13). Ils sont au nombre de 4 : la promotion des cancers (particulièrement ceux sensibles aux œstrogènes), les atteintes du système nerveux central (uniquement lié aux ATPase), l'hépatotoxicité (uniquement lié à l'induction des CYP450) et les troubles du développement (SNC et myocarde). Les effets qui, selon l'état des connaissances actuelles, ne pourraient pas s'exprimer à faible dose (n=4) chez l'adulte sont : le déclenchement de maladies auto-immunes, l'hémolyse, l'altération de la fertilité des femmes et de leurs descendants, les atteintes rénales. Certains effets du chlordécone observés uniquement chez l'animal n'ont pas été notés parce qu'il n'y a pas d'étude dans le registre des basses doses et qu'ils sont réversibles : anomalies structurales hépatiques, l'hypercholestérolémie, hypotriglycémie, thermorégulation.

La cause majeur d'exclusion pour un effet est de ne pas obtenir 2 points au score A. Parmi les effets exclus, seules les maladies auto-immunes et les effets rénaux obtiennent 2 points dans le score A. Leurs modes d'action sont actifs à basse dose et seraient irréversibles (hyperplasie glomérulaire) et/ou correspondants à une maladie humaine (Lupus Erythémateux Systémique). L'absence de point dans les critères du groupe B est donc responsable de leur exclusion. L'effet ayant obtenu le plus de points est la promotion de l'angiogenèse via les ER $\alpha$  (score final = 8). Les mécanismes d'action sur les neurotransmetteurs et sur la fertilité féminine obtiennent un score total nul. Les effets ayant obtenu un score final  $\geq 4$  sont liés aux ER, à l'exception notable des cassures de brin d'ADN (cancer) et de la baisse des ATPase (développement et SNC). Toutefois, certains modes d'action impliquant les ER obtiennent un score final  $< 4$  : augmentation des lymphocytes B, inhibition des jonctions lacunaires, déplacement des ER et induction des protéines de stress Bip dans l'utérus. Enfin, nous avons ajouté un effet sur le développement cardiaque et nerveux central qui n'a pas été étudié en

tant que tel. Notre hypothèse est basée sur des résultats d'études non-développementales. Le chlordécone inhibe les ATPases de manière cohérente dans toutes les études disponibles et les  $Mg^{++}$  ATPase cardiaques sont les plus sensibles {Desaiah, 1981}. D'autre part, il altère le transport du calcium intra cellulaire et modifie l'émission des neurotransmetteurs. Ces trois mécanismes ajoutés aux perturbations endocriniennes laissent penser que s'ils sont enclenchés pendant l'organogénèse des altérations organiques ou fonctionnelles pourraient survenir aussi bien au niveau du myocarde que du système nerveux central.

Le critère d'effet synergique avec d'autres substances chimiques ubiquitaires n'a été attribué qu'une fois (baisse de l'aromatase). Le plus souvent attribué est celui des faibles doses (11/21) suivi des maladies humaines possédantes le même mode d'action (10/21) et de la cohérence intra espèce (10/21). Les critères d'irréversibilité de l'effet et de cohérence animal/homme arrivent tous les deux en avant dernière position (7/21).

**Table 13: Health effect and underlying modes of action scored according to possible low dose effect in human population.**

Outcome/toxicity target	Organs/tissues/cells (specie)	Main MOA	ER mediated MOA	Main study(ies)	Criteria #								score A	Score B	Total score
					LD	R	HD	H/A	IS	S	Others	PRG			
<b>Autoimmune disease</b>	Spleen (A)	↑ lymphocytes B	yes	Wang, 2007b	1		1		0			Estradiol	2	1	2
<b>Blood hemolysis</b>	Blood (H,A)	↑ membrane permeability	no	Soileau, 1988	0		1	1				Estradiol	1	2	2
<b>Cancers</b>	Embryonic kidney & placenta (H)	↓ aromatase	yes	Benachour, 2007	1		1			1	bisphenol A; DDT; DDE	diethylstilbestrol	2	3	6
	Testes (H) liver (A)	↑ single-strand ADN breaks	no	Bjárge, 1996 & Ikegwuonu, 1991	0	1	1	1	1				2	2	4
	Liver (H)	↑ single strand ADN breaks ↑ Ornithine decarboxylase	no yes	Ikegwuonu, 1991 Moser, 1989	0	1	1	0	1		DDT	Phorbol ester	2	3	6
	Breast (H) lung (A)	↓ intercellular communication (gap and adherent junctions)	yes	Starcevic, 2001 & Tsushimoto, 1982	1	0	1	1			Mirex	TPA	2	3	6
	Cord EC (H) & EC (A)	↑ angiogenesis & neovascularization	yes	Clere, 2012	1		1	1	1		Lindane (γHCH)	VEGF, Y-27632	2	4	8
<b>CNS</b>	Synaptosome (A)	↓ OS-ATPase Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Mg <sup>++</sup> and Ca <sup>+</sup> activated	no	Desaiah, 1980a ; Bansal, 1982 ; Jinna, 1989 ; Uzodinma, 1989	1	1		0	1		Cadmium, acrylamide		2	2	4
	Synaptosome (A)	Neurotransmitter perturbations	no	Aldous, 1984 ; Chang-Tsui, 1980 Vaccari, 1995	0	0		0	1		Other pesticides		0	2	0
	Synaptosome (A)	↑ neuron & axon membrane permeability (Ca <sup>++</sup> leak)	no	Bondy, 1990b ; Inoue, 1991	0	0		0	1		Other pesticides		0	2	0
	Hypothalamus (A)	↓ β-endorphin	no	Ali, 1982	1	0		0					1	0	1
<b>Development</b>	palatal mesenchyme (H)	↓ intercellular communication (gap junctions)	yes	Caldwell, 1992	0	0	1	1					1	1	1
	Adrenal (A)	↓ corticosterone	yes	Rosecrans, 1984 ; Rosecrans, 1985	1	1		0	1			dexamethasone	2	2	4
	Pituitary (A)	↓ prolactin	yes	Rosecrans, 1984 ; Rosecrans, 1985	1	1			1			dexamethasone	2	2	4
	Myocardial & CNS (A)	↓ ATP, calcium & catecholamines Neuroendocrine disruptions	No yes	Hypothesis based on non-developmental studies	1	1		1			metals		2	2	4
<b>Female fertility</b>	Uteri (A)	ER displacement	yes	Bulger, 1979 ;Hammond, 1979	0	0	1		1			E2	0	2	0
	Uteri (A)	↑ Lactoferrin	no	Das, 1997	0	0	1					E2	0	1	0
	Uteri (A)	↑ Bip stress protein	yes	Ray, 2007	0	0	1					rAdBipAs	0	1	0
<b>Kidney</b>	Glomeruli (A)	↑ hyperplasia	no	Larson, 1979 ; Sobel, 2005 et 2006	1	1	0	0	0				2	0	2
<b>Liver</b>	Microsomes (A)	↑ CYP450	yes	Kocarek, 1994 ; Kaminsky, 1978	1	0	1	1	0		2,3,7,8-TCDD, PCB, Pb	phenobarbital	2	3	6
	Microsomes (A)	↓ OI-MATPase	no	Curtis, 1988 ; Desaiah, 1977a	0	0	1	0	1			dinitrophenol	1	2	2

# Criteria : LD = low dose ; R = effect irreversible ; HD = MoA of a human disease, H/A = coherence human/animal ; IS = coherence intra species ; S = synergy ; Others = others chemicals with same MoA; PRG = positive referent group.  
Score A: criteria 1+2+3. Score B = criteria 4+5+6+7+8. Final score = if A > 2, then (score A\*score B), else 0. Empty field in criteria columns mean that no information was found in available studies. In bold effects and MOA with final score ≥ 4. ↑ increased or induction ; ↓ decrease or inhibition. (H): human; (A): animal.

ATPase: Adenosinetriphosphatase. ATP: Adenosine triphosphate. EC: endothelial cells. OI-MATPase: oligomycin-insensitive Mg<sup>++</sup>ATPase. OS-ATPase Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>++</sup> and Ca<sup>+</sup> activated: oligomycin-sensitive ATPase, activated by Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>++</sup> and Ca<sup>+</sup>. E2 : 17β-estradiol. VEGF: vascular endothelial growth factor. Y-27632 : Rho-associated coiled-coil-containing protein kinase inhibitor. TPA: 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. CNS: central nervous system. rAdBipAs : recombinant adenoviral for antisense Bip.



### 3.3.PHARMACOCINETIQUE DU CHLORDECONE

Le chlordécone possède des propriétés particulières pour un organochlorés, chez l'homme comme chez l'animal. La première d'entre elles est sa forte affinité pour les protéines sériques. La seconde est une accumulation dominante au niveau du foie au dépend du stock graisseux. La troisième est une distribution inhomogène dans les différents tissus ou régions d'un même organe (notamment dans le SNC) probablement due aux variations de pH et de teneurs protéiques. Chez l'homme, le chlordécone pénètre l'organisme via un mécanisme de diffusion passive efficace ; il y est très peu métabolisé ; il se distribue préférentiellement dans (ordre décroissant) : le foie, la graisse sous cutanée, le muscle, la bile et le sang (pas de données pour les autres organes ou tissus). Dans le sang sa demi-vie moyenne est d'environ 6 mois alors qu'elle est de 4 mois dans les graisses. La décroissance est linéaire. Il n'y a pas de seuil connu dans l'une ou l'autre de ces phases cinétiques. L'élimination est plus lente chez l'homme que chez le rat (demi-vie dans le sang = 2 à 3 semaines).

Il y a peu de différences pharmacocinétiques entre l'homme et les autres mammifères. Seuls deux points peuvent avoir une certaine importance : une affinité plus importante du chlordécone pour le sang chez l'homme que chez l'animal et l'absence de chlordécone réductase chez le rat. Pour une dose orale donnée la concentration sanguine résultante sera donc probablement plus élevée chez l'homme que chez l'animal. L'absence de chlordécone réductase chez le rat est de moindre importance. D'abord parce que cela ne concerne qu'une fraction marginale du chlordécone interne (le chlordécone est très peu métabolisé) et que d'autres voies de réduction conjugaison fonctionnent chez le rat comme chez l'homme.

#### 3.3.1. Absorption

##### *3.3.1.1. Respiratoire*

Nous n'avons pas trouvé d'études animales ou humaines sur l'absorption respiratoire du chlordécone tout comme les agences de sécurité sanitaire ayant publié un profil toxicologique {ATSDR, 1995 ; US-EPA, 2009A ; WHO, 1984}. Certaines informations attestent de la

capacité du chlordécone à pénétrer l'organisme par voie respiratoire. Aux USA, on a mesuré dans l'air de l'usine d'Hopewell des concentrations de  $3 \text{ mg/m}^3$ . A 200 m de l'usine, elles sont de  $50 \text{ } \mu\text{g/m}^3$  et à 25 km de  $0,03 \text{ } \mu\text{g/m}^3$  {Suta, 1979}. Les concentrations mesurées dans l'usine sont compatibles avec les chlordéconémies mesurées chez les travailleurs symptomatiques ( $n = 32$ ), allant de 0,6 à  $32 \text{ mg}_{\text{ClD}}/\text{l}_{\text{sang}}$  {Cohn, 1978}, même si les expositions par voie orale et cutanée ont aussi contribué à l'exposition totale reflétée par la chlordéconémie. Par ailleurs les chlordéconémies décroissent lorsque l'on s'éloigne de l'usine émettrice.

Dans la mesure où le mécanisme d'absorption du chlordécone est majoritairement régi par la diffusion passive à travers les tissus {Bungay, 1981}, on peut émettre l'hypothèse que la capacité du chlordécone à franchir les épithéliums du tractus respiratoire est probablement comparable à celle des épithéliums digestifs.

#### *3.3.1.2.Orale*

Aucune étude chez l'homme n'est disponible.

L'absorption digestive du chlordécone est au minimum de 90 % chez le rat {Egle, 1978 ; Boylan, 1978a ; Kavlok, 1980}. Il n'y a pas beaucoup d'autres informations sur l'absorption digestive du chlordécone, notamment on ne connaît pas le rapport dose ingérée / concentration sanguine.

#### *3.3.1.3.Placentaire*

Chez le rat, le chlordécone passe la barrière placentaire dans une proportion de  $\frac{1}{4}$  à  $\frac{1}{5}$  des concentrations tissulaires maternelles. Ni l'âge de la mère ni la position du fœtus n'influencent cette distribution {Kavlok, 1980}.

#### *3.3.1.4.Conclusion sur l'absorption*

C'est un domaine peu étudié. Parmi les facteurs explicatifs on peut mentionner que les recherches sur le chlordécone ont principalement porté sur des effets toxiques aigus ou subchroniques. Ceci n'incite guère à connaître parfaitement ses capacités à franchir les

barrières d'entrée dans l'organisme puisqu'on le retrouve sans difficulté dans le sang et qu'il y persiste au-delà de 40 à 60 jours chez le rongeur et plus encore chez l'homme (165 jours). Ce faisant il perfuse régulièrement les organes et tissus cibles de sa toxicité. Les quelques études citées dans ce chapitre sont reprises par tous les auteurs des autres études sur le chlordécone ayant besoin des connaissances sur l'absorption. A défaut de résultats contradictoires force est d'accepter ces informations telles qu'elles sont.

### **3.3.2. Distribution**

#### *3.3.2.1. Chez l'homme*

Le chlordécone est largement distribué dans l'organisme. Chez les ouvriers intoxiqués à Hopewell (USA), on a pu mesurer les ratios de concentrations entre certains tissus ou fluides et le sang : 15 pour le foie, 6,7 pour la graisse sous-cutanée, 2,9 pour les muscles, 2,5 pour la bile {Cohn, 1978}. Le ratio graisse/sang est presque deux fois supérieur chez le rat {Egle, 1978 ; Boylan, 1978a}. Il est exceptionnellement bas pour une substance hydrophobe, lesquelles affichent généralement des ratios graisse/sang très supérieurs à 100 (notamment : DDT, Dieldrin, PCB) {Guzelian, 1992}.

#### *3.3.2.2. Chez l'animal*

Le chlordécone se lie préférentiellement aux protéines du sang : albumine et lipoprotéines de haut poids moléculaire chez l'animal {Skalsky, 1979 ; Soine, 1984a} comme chez l'homme {Maliwal, 1982 ; Soine, 1982}. Cette disposition particulière est responsable de sa persistance dans le sang {Guzelian, 1992}. Elle expliquerait aussi son accumulation privilégiée dans le foie au dépend des graisses corporelles {Cohn, 1978}. La distribution du chlordécone dans le cerveau des rats n'est pas uniforme. Il se concentre préférentiellement dans le striatum et le pont médullaire {Fujimori, 1982b}. Une autre étude chez le rat {Egle, 1978} trouve des concentrations de chlordécone dans le système nerveux très supérieures à la concentration sanguine et également inhomogène : nerf sciatique > moelle épinière > cervelet > cerveau (cf. Figure 3). Les concentrations tissulaires cérébrales du chlordécone ne sont pas connues chez l'homme mais on peut supposer qu'elles sont comparables à celles du rat.

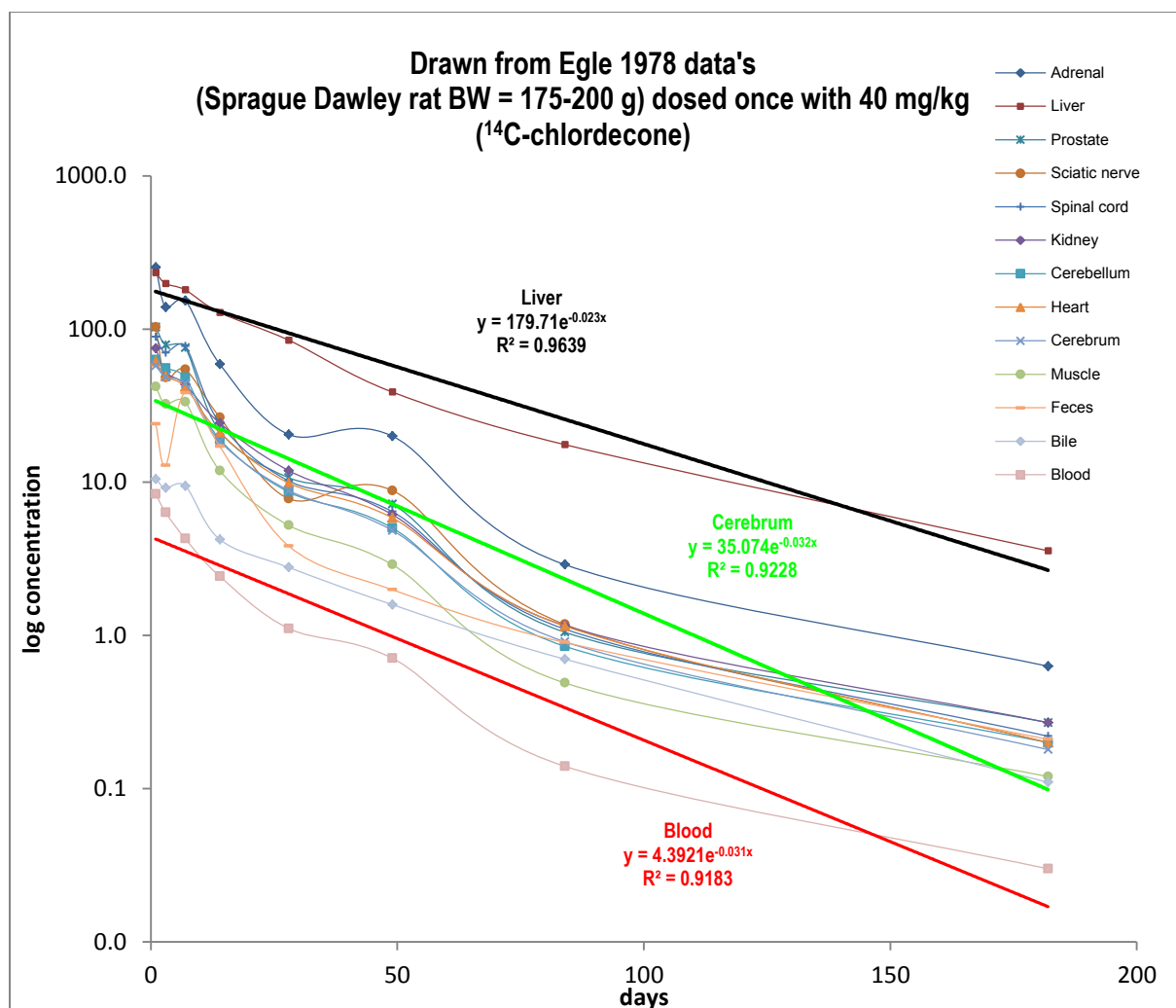
Une étude chez le rat Sprague-Dawley, utilisant du chlordécone radio marqué au carbone 14 ( $^{14}\text{C}$ -chlordécone) à la dose de 80 mg/kg, trouve la distribution tissulaire suivante : bile > sang > foie > excréments > reins > urine > rate {Egle, 1976}. Les mêmes auteurs, utilisant du  $^{14}\text{C}$ -chlordécone mais à la dose de 40 mg/kg trouvent un profil de distribution différent de leurs premiers résultats mais plus compatible avec d'autres études : surrénales  $\approx$  foie > poumon  $\approx$  graisses > prostate > reins ... > excréments > bile > sang > urine > sperme {Egle, 1978}. Cette distribution évolue dans le temps (jusqu'à 182 jours après dosage) au profit du foie. Une étude récente, sans marquage radioactif, trouve la distribution suivante : foie > rein > graisse > muscle > sang {Belfiore, 2007}, avec un ratio foie/sang beaucoup plus élevé que chez l'homme. Le traitement préalable au phénobarbital (induisant une suractivité hépatique) modifie la distribution du chlordécone dans l'organisme qui se concentre alors uniquement dans le foie {Aldous, 1983}.

On trouve également du Cld dans le fluide de l'oviducte (trompes de Fallope) de lapine {Wartman, 1983}.

Il existe un effet de prétraitement spécifique au chlordécone. On retrouve plus de  $^{14}\text{C}$ -chlordécone dans les reins, les poumons, la graisse et les muscles chez les rats prétraités au chlordécone (5 mg/kg) que chez les autres {Carpenter, 1989}. Ce phénomène est spécifique au chlordécone, la même expérience s'avère sans effet sur la distribution corporelle du dieldrin {Carpenter, 1989}. La responsabilité incomberait aux interactions du chlordécone avec le microsome hépatique où il augmente la taille des mitochondries, la quantité de réticulum endoplasmique et globalement l'activité enzymatique concourant à modifier la métabolisation, le stockage et le transport des lipides hépatocellulaires (notamment le cholestérol) ce qui accélérerait sa distribution dans l'ensemble des autres organes {Carpenter, 1991 ; Gilroy, 1994 ; Carpenter, 1996 ; Lee, 2008b}. Il semble que l'inhibition des ATP hépatiques concoure également à cet effet de « prétraitement » mais seulement pour les doses supérieures ou égales à 1 mg/kg {Curtis, 1979}.

Le chlordécone augmente la proportion de cholestérol à haute densité protéique circulant (+ 23 % à la dose de 40 mg/kg) {Ishikawa, 1976}. Le chlordécone mobilise les compartiments graisseux internes avec une diminution du stock de graisse péri épидидyme en 20 jours chez le rat sans pour autant augmenter la cétose {Klingensmith, 1982}. Chez le rat, le ratio

chlordercone-sang/chlordercone-graisse reste constant tout au long de sa demi-vie sanguine ce qui n'est pas le cas du ratio sang/foie qui lui augmente dans le même temps {Belfiore, 2007}.



**Figure 3 : Decrease of chlordecone concentrations in rat organs and internal fluids over a 182 days period of time.**

*The original publication has given the results in a table that we have represented in a graphical form for illustration. As well as we plotted curve and linear regressions.*

### 3.3.3. Métabolisation

#### 3.3.3.1. Chez l'homme

La structure globale de la molécule de chlordécone et les atomes de chlore lui confèrent un caractère hydrophobe et limitent la réactivité chimique. Il est très peu métabolisé chez l'homme comme chez l'animal. Il possède une fonction cétone qui serait à l'origine de sa glucuronidation. La chlordécone réductase, de la famille des aldo-keto réductase, peut, préalablement à la glucuronidation, convertir le chlordécone hydrate en chlordécone alcool. Cette enzyme hépatique n'existe que chez l'homme {Binstock, 1992 ; Deyashiki, 1995 ; Molowa, 1986a ; Molowa, 1986b ; Winters, 1990}, la gerbille {Houston, 1981} et le lapin {Khanna, 1995b}. Dans la bile des travailleurs intoxiqués à Hopewell (USA), on trouve 72 % de chlordécone sous forme libre, 9 % sous forme glucuronidée et 19 % sous forme d'un métabolite polaire non identifié mais résistant à la  $\beta$ -glucuronidase. Dans la fraction glucuronidée (9 %) on trouve, 75 % d'alcool chlordécone, soit moins de 7 % du total (9 % x 75 % = 6,75 %) {Fariss, 1980}. Dans les selles humaines la forme alcool-Cld est en quantité égale à la forme libre du Cld mais elle est marginale dans la bile.

#### 3.3.3.2. Chez l'animal

Chez le rat, la forme alcool-chlordécone est peu présente dans les urines, les selles et la bile {Fariss, 1978}. Dans une étude utilisant du  $^{14}\text{C}$ -chlordécone, on ne trouve pas (LQA = 0,05  $\mu\text{g/g}$ ) d'alcool-chlordécone dans le foie, la bile ou les excréments de rat, de cochon d'inde et de Hamster. En revanche, elle est présente chez la gerbille dans le foie (3 % du chlordécone libre), la bile (2,3 x chlordécone libre) et les excréments (40 % du chlordécone libre) {Houston, 1981} ainsi que dans la bile de barbue de rivière (Channel Cat Fish,  $^{14}\text{C}$ -chlordécone) {Van Veld, 1984}. Comme chez l'homme, le chlordécone biliaire résiste à la  $\beta$ -glucuronidase.

Les séquences d'acides aminés et la réactivité immunologique de la chlordécone réductase ainsi que ses propriétés fonctionnelles et structurales seraient similaires à celles de la 3  $\alpha$ -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 $\alpha$ HSD, enzyme de la famille des aldo-keto réductase) {Binstock, 1992; Deyashiki, 1995; Lin, 1999}. Une séquence d'ADN codant pour la 3 $\alpha$ HSD

chez le rat est identique à celle de l'homme codant pour la chlordécone réductase, trois autres séquences partagent un haut degré de similitudes {Khanna, 1995a}. La 3 $\alpha$ HSD dans le cerveau du rat produit des tétrahydrostéroïdes qui interfèrent avec les principaux récepteurs d'inhibition de l'acide gamma aminobutyrique (GABA)<sup>29</sup>. Chez l'homme, les 3 gènes codants pour la chlordécone réductase et deux dihydrodiols déshydrogénases (DDH1 et DDH2) sont localisés sur le chromosome 10 en positions 10p14-p15 {Khanna, 1995a et b}. Chez le lapin, une protéine aux fonctions similaires à la chlordécone réductase humaine a été identifiée dans l'utérus : la 20 alpha-hydroxystéroïde déshydrogénase {Lacy, 1993 ; Lin, 1999}. Chez le cochon la chlordécone réductase n'existe pas. Néanmoins, une étude a montré que la réduction et la conjugaison du chlordécone étaient très similaires à celles de l'homme {Soine, 1983}. Le taux de lipoprotéines de haute densité dans le sang influence la distribution du chlordécone en faveur du foie {Soine, 1984a}. Chez le cochon, le chlordécone partage avec le cholestérol la même voie d'entrée dans le cytosol des cellules hépatiques {Soine, 1984b}.

Chez le mini cochon (Pitman-Moore minipig), une étude ne trouve pas de chlordécone dans les organes et les tissus internes (foie, reins, cerveau, sang, urine, graisses) après exposition au mirex. Les auteurs concluent pourtant qu'une quantité non détectable de chlordécone est formée après administration de mirex {Morgan, 1979}.

---

<sup>29</sup> L'acide  $\gamma$ -aminobutyrique ou en abrégé **GABA**, est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central chez les mammifères et les oiseaux. C'est un neuromodulateur qui est reconnu comme étant inhibiteur à l'âge adulte mais qui est excitateur lors du développement embryonnaire de l'Homme. Il joue un rôle important chez l'adulte en empêchant l'excitation prolongée des neurones. Il possède par ailleurs un rôle neurotrophique, c'est-à-dire qu'il favorise la croissance de certains neurones. Les effets inhibiteurs du GABA servent à contrebalancer les effets excitateurs du glutamate. Un déséquilibre entre ces deux neuromédiateurs est impliqué dans l'épilepsie ou l'ischémie cérébrale (<http://fr.wikipedia.org/>).

### 3.3.4. Excrétion

#### 3.3.4.1. Chez l'homme

L'élimination du chlordécone chez l'homme est très majoritairement fécale. Elle emprunte préférentiellement la voie biliaire avec un ratio bile/fèces de 10 à 20 {Boylan, 1979 ; Cohn, 1978}. La majeure partie du chlordécone biliaire est réabsorbée au niveau de l'intestin. L'excrétion intestinale directe est possible car si l'on dévie la sécrétion biliaire de l'intestin, le chlordécone est encore présent dans les selles {Boylan, 1979 ; Guzelian, 1981}. Seule la fraction alcoolo-glucuronidée semble avoir disparue {Boylan, 1979}. Ceci est confirmé chez la gerbille, la souris et le singe {Guzelian, 1992}. Une des formes réduites du chlordécone dans les selles humaines est la deca-chloro-octahydro-1,3,4-metheno-2H-cyclobuta(c,d)pentalen-2-ol {Blanke, 1978}. L'excrétion fécale du chlordécone chez l'homme est accélérée par l'administration de cholestyramine<sup>30</sup> {Boylan, 1979 ; Boylan, 1978a ; Boylan, 1978b ; Cohn, 1978 ; Guzelian, 1981}. Le lait maternel est une voie d'excrétion importante. Le chlordécone, a été retrouvé dans le lait maternel aux USA {Suta, 1979} ainsi qu'en Guadeloupe {Boucher, 2013}. En revanche, il est retrouvé en quantité négligeable dans la transpiration, la salive et le sébum humain {Cohn, 1978 ; Borzelleca, 1980 ; Skalsky, 1980}.

La demi-vie sanguine du chlordécone chez l'homme varie de 63 à 148 jours chez 12 employés d'Allied Chemical Corporation (USA, Baltimore) n'ayant plus été exposés après septembre 1975 et suivis pendant 148 à 200 jours {Adir, 1978}. Cependant, on ne connaît pas la date précise de cessation de l'exposition pour chacun d'entre eux. La variation des demi-vies n'est pas corrélée au niveau initial de la chlordéconémie (cinétique monophasique). Chez 32 employés de Life Sciences Product Corporation (USA, Hopewell), exposés à des niveaux de 5 à 25 fois supérieurs, la demi-vie est de 165 jours  $\pm$  27 jours en moyenne {Cohn, 1978}. Une publication antérieure du même auteur dans la même population donne une décroissance de 0,075 %/jours {Cohn, 1976}. Mais cela correspond à une demi-vie de 1 333 jours, hypothèse peu vraisemblable. Il y a probablement une erreur de frappe, le taux journalier serait plutôt de 0,75% (soit une demie vie de 133 jours). Avec les données de Cohn 1978, si l'on considère

---

<sup>30</sup> La **cholestyramine** est une matrice organique absorbante et résistante à la biodégradation digestive, elle capture le chlordécone présent dans les intestins et empêche sa réabsorption digestive. En favorisant l'excrétion fécale la cholestyramine divise par deux la demie sanguine du chlordécone passant ainsi de 165 j à 80 j. {Cohn, 1978}



que la décroissance est linéaire, on peut estimer un taux de décroissance journalière de 0,79 % (63j) à 0,26 % (192j).

#### 3.3.4.2. *Chez l'animal*

L'élimination du chlordécone chez le rat est majoritairement fécale. Elle emprunte préférentiellement la voie biliaire. Une majeure partie serait réabsorbée au niveau de l'intestin. L'excrétion intestinale directe est possible car si l'on dévie la sécrétion biliaire de l'intestin, le chlordécone est encore présent dans les selles {Boylan, 1978b}. L'élimination du chlordécone marqué au  $^{14}\text{C}$ , 84 jours après son administration est de 65 % via les selles et 1,6 % via les urines, {Egle, 1978}.

Le chlordécone est retrouvé en quantité négligeable dans l'air expiré des rats {Egle, 1978}. Sa présence dans la salive de rat ayant reçu une dose de 50 mg/kg atteint son pic de concentration en 1 heure et décroît rapidement, les auteurs concluent à un mécanisme de diffusion passive dans la glande salivaire submaxillaire {Borzelleca, 1980 ; Skalsky, 1980}.

L'excrétion fécale du chlordécone chez l'animal est accélérée ( $\times 2$ ) par l'administration de cholestyramine {Boylan, 1979 ; Boylan, 1978a ; Boylan, 1978b ; Cohn, 1978 ; Guzelian, 1981}. Par ailleurs, chez le rat, une algue unicellulaire des eaux douces (*Chlorella*), produit approximativement le même effet {Pore, 1984}. La paraffine semble pouvoir aussi accélérer l'excrétion, puisqu'elle permet de réduire la demi-vie corporelle du  $^{14}\text{C}$ -chlordécone de 23,2 j à 16,9 j chez le rat dosé à 3,3 ppm par voie orale pendant trois jours {Richter, 1979}.

Chez le rat, gavé avec une dose de 40 mg de  $^{14}\text{C}$ -chlordécone par kilo de poids corporel, on mesure la chlordéconémie à intervalles réguliers depuis le 1<sup>er</sup> au 182<sup>ème</sup> jour, on trouve une demi-vie évoluant de 8,5 jours (pendant les 28 premiers jours) à 45 jours (96 à 182 jours après) {Egle, 1978}. Une étude beaucoup plus récente mais moins détaillée et sans radio marquage indique une demi-vie d'environ 30 jours {Belfiore, 2007}. Globalement la demi-vie sanguine du chlordécone chez le rat est de 3 à 4 fois plus courte que chez l'homme.

Le lait maternel est une voie d'excrétion importante pour le chlordécone mais dans une moindre proportion que pour le mirex {Kavlock, 1980}. Chez la vache nourrie avec des aliments pollués à 0,25 mg<sub>ClD</sub>/kg<sub>food</sub>, le chlordécone apparaît dans le lait au bout de 4 jours et

atteint la concentration de  $20 \mu_{\text{Cld}}/\text{l}_{\text{lait}}$  en 60 jours. Le chlordécone n'est plus détectable dans le lait après 83 jours d'alimentation sans Cld {Smith, 1967}. Chez le rat, l'excrétion du chlordécone par le lait est égale à 52 % de la dose initiale en 12 j de lactation {Kavlock, 1980}. Pendant une période comparable, seul 33 % de la dose initiale est éliminé via les selles {Egle, 1978}.

### **3.3.5. Différences animal / homme**

Il y a peu de différences pharmacocinétiques entre l'homme et les autres mammifères. Seuls deux points peuvent avoir une certaine importance : une affinité plus importante du chlordécone pour le sang chez l'homme que chez l'animal au dépend du stock graisseux et l'absence de chlordécone réductase chez le rat.

Chez l'homme, l'affinité du chlordécone pour les graisses corporelles est deux fois plus faible que chez l'animal. Elle est dans tous les cas exceptionnellement faible pour une substance hydrophobe {Guzelian, 1992}. Pour une dose orale donnée la concentration sanguine résultante sera donc probablement plus élevée chez l'homme que chez l'animal.

L'absence de chlordécone réductase chez le rat est de moindre importance. D'abord parce que cela ne concerne qu'une fraction marginale du chlordécone interne et que d'autres voies de réduction conjugaison fonctionnent chez le rat comme chez l'homme. De plus, une autre aldo-keto réductase présente chez le rat : 3 alpha-hydroxystéroïde déshydrogénase (3 $\alpha$ HSD) possède les mêmes propriétés fonctionnelles et structurelles {Binstock, 1992 ; Deyashiki, 1995 ; Lin, 1999}. Une séquence d'ADN codant pour la 3 $\alpha$ HSD chez le rat est identique à celle de l'homme codant pour la chlordécone-réductase, trois autres séquences partagent un haut degré de similitudes {Khanna, 1995a}. La 3 $\alpha$ HSD dans le cerveau du rat produit des tétrahydrostéroïdes qui interfèrent avec les principaux récepteurs d'inhibition de l'acide gamma aminobutyrique. Chez l'homme, les 3 gènes codant pour la chlordécone-réductase et deux dihydrodiols déshydrogénases sont localisés sur le chromosome 10 en positions 10p14-p15 {Khanna, 1995b}. Chez le lapin, une protéine aux fonctions similaires à la chlordécone-réductase humaine a été identifiée dans l'utérus : la 20 alpha-hydroxystéroïde déshydrogénase

{Lacy, 1993 ; Lin, 1999}. Chez le cochon la chlordécone réductase n'existe pas. Néanmoins, une étude a montré que la réduction et la conjugaison du chlordécone était très similaire à celle de l'homme {Soine, 1983}.

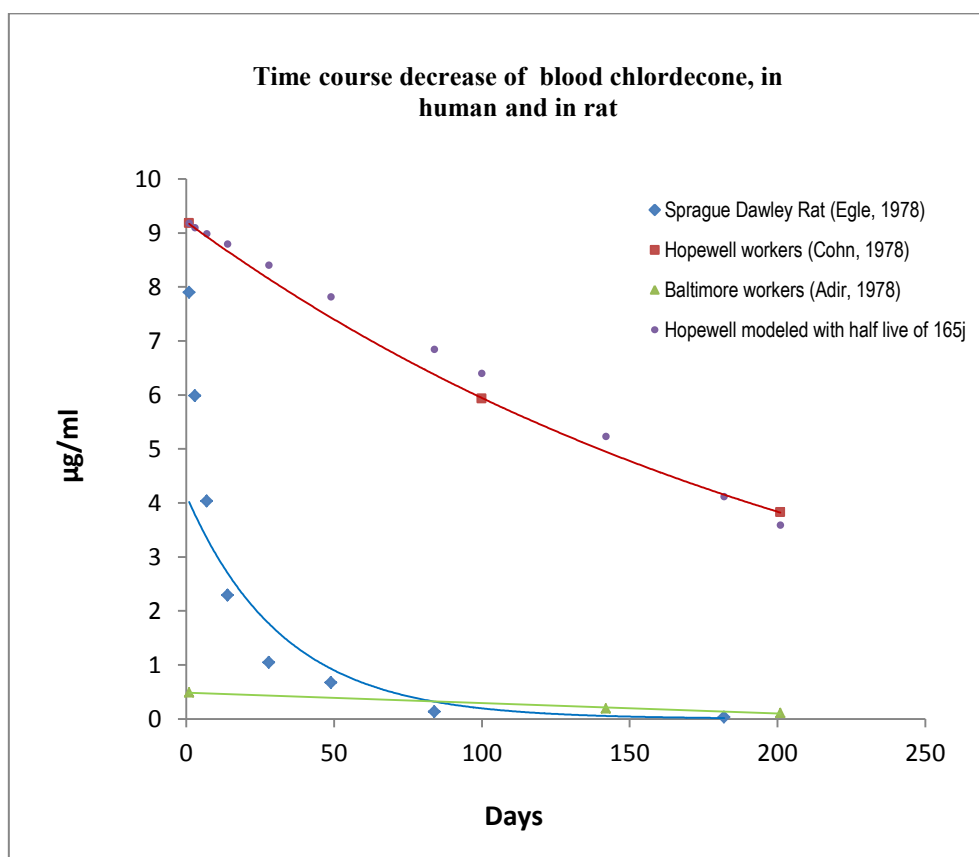
### **3.3.6. Relation entre dose orale et concentration sanguine chez l'homme.**

Toutes les données nécessaires à la construction d'un modèle PBPK complet chez l'homme ne sont pas disponibles. Les modèles PBPK disponibles utilisent uniquement des données animales {Belfiore, 2007 ; Bungay, 1980 ; Bungay, 1981}. De plus, ils ne donnent pas toujours la concentration sanguine correspondant au dosage externe. En raison des différences sur la persistance du chlordécone dans le sang chez l'homme et chez l'animal (cf. Figure 4), un nouveau modèle est construit pour les expositions chroniques. C'est un modèle simple comportant deux phases : 1. l'absorption digestive sous 24h, 2. le taux d'élimination sanguine. Nous faisons les hypothèses suivantes : la première phase est linéairement corrélée à la dose initiale et identique chez l'homme et l'animal, la deuxième phase est spécifique et linéaire chez l'homme (cf. Figure 4).

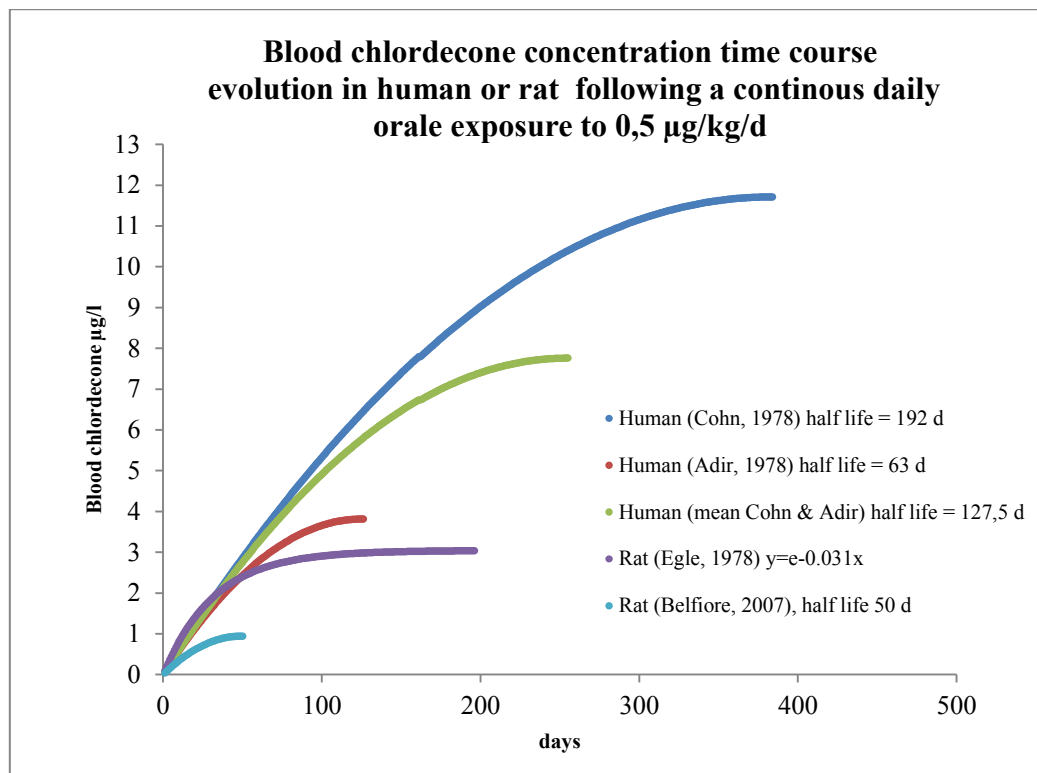
Il n'y a pas de données humaines connues pour la première phase. Il y a quatre études chez l'animal qui correspondent aux critères suivants : espèces mammifères, chlordécone marqué au  $^{14}\text{C}$ , résultats présentés en valeurs numériques dans l'article, concentration sanguine mesurée dans les 24h suivant le dosage (gavage ou injection intra péritonéale) {Egle, 1978 ; Kavlock, 1980 ; Bungay, 1981 ; Lee, 2008b}. La moyenne des ratios « dose externe / concentration sanguine » dans ces 4 études est  $8.13 (\mu\text{g/kg})/(\mu\text{g/l})$ .

Chez 12 employés d'Allied Chemical Corporation (USA, Baltimore), la demi-vie sanguine du chlordécone après arrêt de l'exposition est de 63 à 148 jours. Cette variation ne semble pas dépendante du niveau de concentration sanguine initiale ce qui indiquerait une cinétique monophasique {Adir, 1978}. Chez 32 employés de Life Sciences Product Corporation (USA, Hopewell), la demi-vie moyenne est de  $165 \text{ j} \pm 27 \text{ j}$  après l'arrêt des expositions {Cohn, 1978}. La demi-vie mesurée chez l'homme s'étend donc de 63 j à 192 j soit la moyenne de 127.5 j. Le taux de décroissance journalière par rapport à la concentration sanguine initiale est donc de  $0,39 \%/\text{j}$  [de  $0,26 \%/\text{j}$  à  $0,79 \%/\text{j}$ ]. La décroissance basée sur la demi-vie devrait être

mathématiquement infinie. Néanmoins, il arrive un moment où la concentration résiduelle d'une dose unique devient marginale et s'approche de zéro. Si l'on considère qu'une décroissance linéaire est une bonne approximation, alors la concentration sanguine initiale doit atteindre la valeur 0 après un temps égal à deux fois la demi-vie soit 255 j [126 à 384 j]. Avec une dose quotidienne de 0,5  $\mu\text{g/kg/j}$ , on peut calculer empiriquement que la concentration sanguine maximale sera de 7.76  $\mu\text{g/l}$  [3.81 à 11.71  $\mu\text{g/l}$ ] (cf. Figure 5). D'où l'on peut calculer un facteur de conversion pour une exposition chronique de 0.064 [0.043-0.131] ( $\mu\text{g/kg/j}$ )/( $\mu\text{g/l}$ ).



**Figure 4** : Time course decrease of blood chlordecone, in human and in rat, after exposure cessation.



**Figure 5:** Modeled time course increased of blood chlordecone in human and in rat following a continuous daily exposure to 0.5 µg/kg/j.

### **3.4.FONCTIONS EXPOSITIONS RISQUES (FER)**

#### **3.4.1. Etudes disponibles**

Chez l'homme, les études sur les intoxications des ouvriers à Hopewell, ne sont pas éligibles pour la dérivation de fonction exposition réponse (FER) parce que la durée d'exposition y serait inférieure à un an {Cannon, 1978 ; Guzelian, 1980 ; Martinez, 1978 ; Taylor, 1982 ; Taylor, 1985 ; Taylor, 1978}. Il a y 2 études épidémiologiques récentes réalisées aux Antilles Françaises avec des durées d'expositions supérieures à 1 an et des effets éligibles. La première, de type cas témoins trouve une association statistiquement significative et dose dépendante entre le risque de cancer de la prostate et le taux de chlordécone sanguin {Multigner, 2010}. La deuxième est une cohorte de mères et d'enfants guadeloupéens suivis depuis la naissance (cohorte TIMOUN). Publiés en 2012, les premiers résultats ont identifié des signes de toxicité neurocomportementale, 7 mois après la naissance, corrélés aux taux de chlordécone dans le sang du cordon et dans le lait maternel {Dallaire, 2012}. Les résultats publiés en 2013 confirment et précisent, 18 mois après la naissance, les résultats précédents. Les atteintes au développement se caractérisent à 18 mois par l'altération de la motricité fine statistiquement significative uniquement chez le garçon {Boucher, 2013}.

Chez l'animal, trois études chroniques (>1 an) et multi doses correspondent à nos critères de sélection {Larson, 1979 ; NCI, 1976 ; Reuber, 1978a, 1978b, 1978c, 1979a et 1979b}. L'étude du NCI montre une augmentation significative des cancers du foie (carcinomes) chez les rats (Osborne-Mendel) et les souris (B6C3F1). Elle est de qualité moyenne parce que les doses initiales, en raison de leur trop forte toxicité, ont été diminuées en cours d'expérimentation. De plus, les groupes témoins étaient composés de 10 à 20 animaux contre 50 dans les groupes de doses. Cette faiblesse a été compensée par l'ajout d'animaux témoins issus d'autres expérimentations dans le même laboratoire pendant la même période. Les doses ont fait l'objet d'une moyenne temporellement pondérée, ce qui est acceptable d'un point de vue mathématique mais peut-être pas d'un point de vue biologique. L'étude de Reuber porte sur les cancers du foie chez le rat albinos (souche non spécifiée). Les données publiées sont lacunaires et éloignées des standards de qualité scientifique. Néanmoins, les résultats

pourraient être modélisés à titre de comparaison. L'étude de Larson et al. rapporte plusieurs effets dont un correspond à nos critères : hépatotoxicité. Six groupes de doses ont été testés (1, 5, 10, 25, 50, 80 ppm) mais les animaux des deux derniers groupes sont tous morts au cours des six premiers mois. Le groupe de dose à 1 ppm fait partie d'une expérimentation séparée. On note aussi un taux d'animaux manquants en fin d'étude très élevé, allant de 30 % dans les groupes témoins à plus de 80 % dans le groupe de 25 ppm. Les causes de « disparition » en cours d'étude ne sont pas rapportées. En dépit de ces faiblesses, les données de l'étude pourraient être modélisées car ses qualités scientifiques ont été jugées suffisantes par les agences de sécurité sanitaire {AFSSA, 2003 ; ATSDR, 1995 ; US-EPA, 2009A}.

Les FER dérivées à partir des études disponibles chez l'homme et chez l'animal sont présentées en résumé dans le Table 14. Les chapitres suivants fournissent les informations relatives à leur dérivation.

**Table 14: Exposure response function (ERF) and main information used for derivation**

Effect	Study	Design	specie/sex	Exposure	duration	DAF (-)	BMR or $\Delta$ RR	POD	TWF (-)	Raw ERF <sub>TW</sub>	Absolute ERF <sub>TW</sub>	Unit*	Population affected	Major Source of variability in risk estimated with this FER
<b>Prostate cancer</b>	A	Case/control	Human/M	Digestive	33 y	na	0.77	6.741	2.12	0.242 <sup>#</sup>	<b>0.0019</b>	( $\mu\text{g}/\text{l}_{\text{blood}}$ ) <sup>-1</sup>	Men > 45 years	IC <sub>95%</sub> OR
<b>Developmental cognitive impairment</b>	B	Prospective cohort	Human/M	in utero + post-natal	Gestation + post-natal	Slope factor taken from the study				-0.320	<b>-0.320</b>	( $\mu\text{g}/\text{l}_{\text{blood}}$ ) <sup>-1</sup>	Male newborn	equivalence between 1 QI point and 1 fine motor point at 18 months of age
<b>Liver cancer</b>	C	Experimental	Mouse/FM	Digestive	80 w	0.15	0.10	0.048	1.30	2.692	<b>2.692</b>	( $\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ ) <sup>-1</sup>	All	conversion of external dose in blood concentration
<b>Renal lesions</b>	D	Experimental	Rat/F	Digestive	20 month	0.26	0.10	0.012	na	7.923 <sup>#</sup>	<b>0.0022</b>	( $\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ ) <sup>-1</sup>	Woman	conversion of external dose in blood concentration

A: Multigner 2010, B: Boucher 2013; C: NCI 1976; D: Larson 1979. DAF: dosimetric adjustment factor for animal to human dose conversion. BMR: benchmark risk.  $\Delta$ RR=RR-1. POD=BMD<sub>HED</sub> or  $\Delta$ expo. BMD<sub>HED</sub>=BMD $\times$ DAF.  $\Delta$ expo = average exposure in RR group less average exposure in referent group. TWF: time weighted factor (only for cancer effects). ERF: Exposure response function. Raw ERF<sub>TW</sub>: ERF resulting from equation 1 or 3 and weighted for time if necessary: Raw ERF<sub>TW</sub>=BMR/POD $\times$ TWF. Absolute ERF is the raw ERF from which basal incidence ( $I_0$ ) was extracted if necessary (POD derived from relative risk or effect restricted to a part of the population): prostate cancer in men > 45y ( $I_0=0,0079$ ), renal lesions ( $I_0=0,00027$ ). For renal lesions, the basal incidence is annual new case of woman with erythematous systemic lupus. Absolute ERF<sub>TW</sub>=Raw ERF<sub>TW</sub> $\times I_0$ . SLE: systemic lupus erythematosus. F=Female. M=male. “na” not appropriate.

\* Same unit for raw and absolute ERF. The unit of the POD is the inverted ERF unit. Cancer ERFs are for lifetime exposure.

# Those FER must be used together with basal incidence rates. For renal lesions, the incidence is woman with erythematous systemic lupus.



### 3.4.2. FER dérivées d'études chez l'homme

#### 3.4.2.1. *Cancers de la prostate*

L'étude KARUPROSTATE, comporte 623 cas (nouveaux cas de cancer de la prostate diagnostiqués en Guadeloupe entre 2004 et 2007) et 671 témoins. L'exposition est caractérisée par la chlordéconémie (exprimée en  $\mu\text{g/l}_{\text{sang}}$ , limite de quantification analytique =  $0,25 \mu\text{g/l}_{\text{sang}}$ ). Les auteurs trouvent une augmentation du risque de cancer de la prostate significativement corrélée à l'augmentation de la chlordéconémie actuelle ( $p \text{ trend} = 0,002$ ). L'odds ratio est significatif uniquement dans le groupe le plus fortement exposé (les expositions ont été stratifiées en quartiles, le premier groupe sert de groupe témoin « non exposé »). La prise en compte des variants alléliques de la chlordécone réductase (rs3829125 et rs17134592) augmente fortement l'odds ratio mais en raison d'une faible incidence de ces variations l'OR obtenu n'est pas significatif (Borne inférieure de l'IC<sub>95%</sub> = 0,82). Des associations plus fortes ont été observées chez ceux ayant des antécédents familiaux de cancer de la prostate et parmi ceux qui avaient vécu dans un pays occidental.

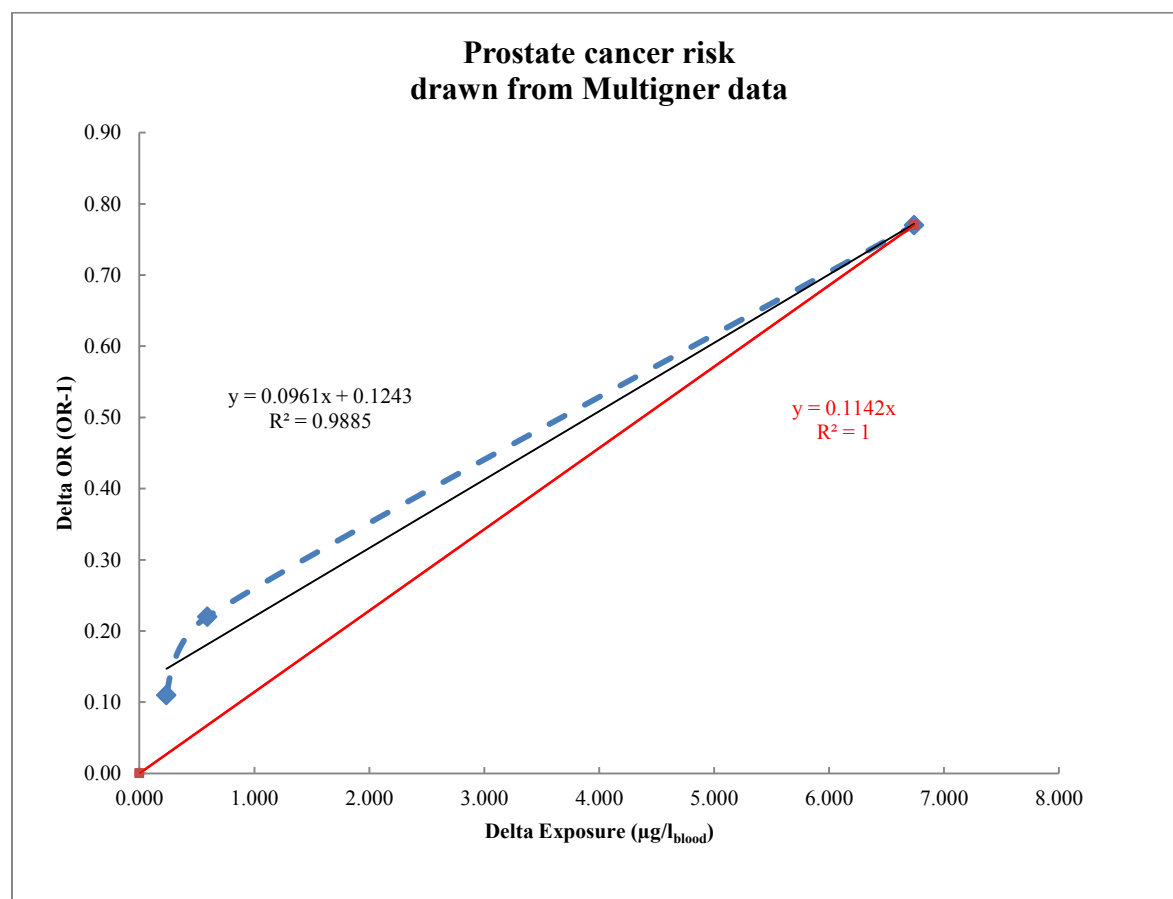
Dans le Table 15, sont présentées les FER pour chacun des trois groupes d'exposition, calculées au moyen de l'équation n°1. La FER retenue est celle du groupe le plus exposé :  $0,114 (\mu\text{g/l}_{\text{sang}})^{-1}$ . La régression linéaire des trois FER donne un facteur de pente assez proche :  $0,096 (\mu\text{g/l}_{\text{sang}})^{-1}$  (cf. Figure 6).

La durée moyenne d'exposition au facteur de risque dans l'étude étant de 33 ans, la FER pondérée pour une exposition vie entière est de  $0,242 (\mu\text{g/l}_{\text{sang}})^{-1}$ .

L'incidence de base des cancers de la prostate en Guadeloupe, selon le registre du cancer, est de 259 pour 100 000 (taux brut, tous âges). On dénombre environ 514 nouveau cas par an {Joachim, 2013}. Il n'y a aucun cas incident avant la tranche d'âge 40-45 ans. Rapporté au nombre d'homme âgés de plus de 45 ans, le taux d'incidence est de 770 pour 100 000 (510 cas/65 000 hommes), la FER relative peut être convertie en FER absolue équivalente de  $0,0019 (\mu\text{g/l})^{-1}$  ( $= 0,242 (\mu\text{g/l}_{\text{sang}})^{-1} \times 0,00770$ ). Cette dernière s'applique à n'importe quelle population d'hommes âgés de plus de 44 ans. En effet, les particularités génétiques de la population guadeloupéenne, favorisant les cancers de la prostate ou favorisant les effets du

chlordécone (allèles variants de la chlordécone réductase), sont prises en compte via le taux d'incidence des cancers de la prostate dans cette population spécifique.

Il eut été préférable de déterminer une fonction exposition risque à partir des données originales. Malheureusement elles n'ont pas été rendues accessibles. Seules les données stratifiées par groupe d'exposition étaient accessibles dans l'article. Une méta-analyse des trois FER aurait également pu être mise en œuvre. Ce point sera abordé dans la discussion. On peut d'ores et déjà remarquer que le facteur de pente de la régression linéaire des FER (0,096) est très proche de celui de la FER basée sur le groupe le plus exposé (0,114 ; cf. figure ci-dessous), dans ce cas une méta analyse n'apportera des résultats très différents.



**Figure 6: Linear regression of ERF from 3 exposure groups in KARUPROSTE study**

This graphic presentation is drawn with data taken from tables in the original study {Multignier, 2010} (see Table 15 ).

Blue squares are the ERF of each exposure group. Blue dashed line represents the shape the relation between delta exposure and delta risk. Black line is the linear regression (equation and  $R^2$  values appeared in black to the left) of the tree ERF and red line is the graphical representation of the ERF (equation appeared in red to the right) calculated with the first exposure group that significantly differs from referent group.

**Table 15: Prostate increased risk and calculated ERF (data from Multigner, 2010)**

Exposure groups in the study ( $\mu\text{g/l}_{\text{blood}}$ )	OR <sub>multivar</sub> (IC <sub>95%</sub> ) (-)	Delta OR (-)	averaged exposure ( $\mu\text{g/l}_{\text{blood}}$ )	Delta Expo ( $\mu\text{g/l}_{\text{blood}}$ )	FER ( $\mu\text{g/l}_{\text{blood}}$ ) <sup>-1</sup>
< 0.25 (LOQ)	1	Ref.	0.125 <sup>a</sup>	Ref.	Ref.
> 0.25 to 0.47	1.11 (0.75-1.65)	0.11	0.360 <sup>b</sup>	0.235	0.468
> 0.47 to 0.96	1.22 (0.82-1.83)	0.22	0.716 <sup>b</sup>	0.591	0.373
> 0.96*	<b>1.77 (1.21-2.58)</b>	<b>0.77</b>	<b>6.866<sup>c</sup></b>	<b>6.741</b>	<b>0.114</b>

ERF are calculated with Équation 1.

Figures in bold characters are selected for deriving the FER

LD = limit of quantification. Ref. = referent group

Delta OR = OR - 1 ; delta expo = central value – 0,125 ; FER = delta OR / delta expo

\* The maximal value in the study is 49.1  $\mu\text{g/l}$  (cf. Guldner et al. 2011)

a = Value stated by authors to compute the test for trend

b = arithmetic mean of the minimum and maximum values

c = geometric mean of the minimum and maximum values

### 3.4.2.2. Atteinte au développement cognitif

Dans la cohorte prospective TIMOUN on a mesuré les scores de capacités cognitives chez 141 jeunes enfants exposés au chlordécone pendant la grossesse puis l'allaitement. Les expositions sont mesurées à la naissance par la concentration de chlordécone dans le sang du cordon ( $\mu\text{g}/\text{l}_{\text{sang-cordon}}$ ) et 3 mois après par la concentration du chlordécone dans le lait maternel. Il y a 30 % de données censurées par la limite de quantification analytique (LQA) dans le sang du cordon ( $\text{LQA} = 0,06 \mu\text{g}/\text{l}_{\text{sang-cordon}}$ ). Les capacités cognitives ont été mesurées à l'âge de 7 mois {Dallaire, 2012} puis à l'âge de 18 mois {Boucher, 2013}.

A 18 mois, on utilise un questionnaire standardisé « Age and Stage questionnaire » (ASQ). Il comporte cinq items : « personnel-social » ; « communication » ; « résolution de problème » ; « motricité fine » ; « motricité globale ». Les questionnaires adaptés à l'âge ont été remplis par du personnel formé directement en face à face avec l'enfant. Seuls les scores de motricité fine des garçons sont significativement et inversement corrélés à la concentration de chlordécone dans le sang du cordon. Ce résultat est, selon les auteurs, cohérent avec les connaissances disponibles et notamment le mécanisme de perturbation endocrinienne via son affinité pour les récepteurs œstrogéniques. L'article de Boucher *et al.* donne un coefficient de pente de la régression linéaire multivariée de -0,32 point de motricité fine par  $\mu\text{g}$  de chlordécone par litre de sang au cordon. La relation entre les scores ASQ et le quotient intellectuel (QI) n'est pas bien connu. Pour les besoins de cette étude on considère qu'un point de motricité fine équivaut à un point de QI. Selon cette hypothèse la FER serait donc de  $-0,32 \text{ point-QI}/\mu\text{g}/\text{l}_{\text{sang-cordon}}$  et ne s'applique qu'aux nouveau-nés de sexe masculin.

### 3.4.3. FER dérivées d'étude chez l'animal

#### 3.4.3.1. Cancer du foie

L'étude publiée par Reuber en 1979 fournit deux jeux de données pour les cancers hépatiques (rats mâles et femelles). Aucun des trois groupes n'est significativement différent du groupe témoin (cf. Table 16). Les résultats de cette étude sont donc exclus.

Dans l'étude de Larson, l'examen des foies des rats montrent quelques hyperplasies (3 femelles à 10 ppm et 1 femelle et 2 mâles à 25 ppm) lésions qui pourraient être pré cancéreuses selon les auteurs (sans confirmation histopathologique). Les doses sont exprimées en ppm de chlordécone dans l'alimentation. On trouve dans l'article les consommations alimentaires moyennes (exprimé en  $\text{g}_{\text{aliments}}/\text{kg}_{\text{PC}}/\text{j}$ ), par groupe, par sexe et par âge, mesurées à différents intervalles de temps (5, 13, 26, 52 et 104 semaines). On a donc calculé les doses moyennes pondérées des mâles et des femelles avec ces données (cf. Table 19). Un seul groupe est significativement différent du groupe témoins chez les mâles (25 ppm) et chez les femelles (10 ppm) (cf. Table 17). Ces jeux de données ne sont donc pas modélisables.

Avec les données du NCI sur les carcinomes hépatiques on obtient 4 jeux de données : les rats femelles et mâles (souche Osborne-Mendel), les souris femelles et mâles (souche B6C3F1). Il n'y a pas de différences significatives entre le groupe témoin et le premier groupe chez les rats mâles et femelles (Table 18). De fait, puisqu'il ne reste qu'un groupe dans chaque sexe, les résultats des rats sont exclus.

Chez les souris B6C3F1, tous les groupes de doses sont significativement différents du groupe témoins et les tests de tendance sont significatifs. Le regroupement des mâles et des femelles avant modélisation n'est pas recommandé car l'incidence des hépato-carcinomes dans le groupe témoin femelles est nulle alors qu'elle est de 21 % chez les mâles ( $p < 0,0006$ ). Un seul des 16 modèles testés s'adapte aux données des femelles (Multistage non contraint), 10 modèles diffèrent significativement des données ( $p < 0,1$ ), les modèles Probit et Logistic ont des résiduelles supérieures à 2, enfin 3 modèles sont incalculables ou donnent une valeur aberrante : Gamma, log-Logistic et log-Probit non contraints (cf. Table 21). La BMD du modèle Multistage est de 0,274 mg/kg/j, soit une  $\text{BMD}_{\text{HED}}$  de 0,0412 mg/kg/j avec un DAF de 0,15 (cf. Table 20). Chez les souris mâles, 4 modèles s'adaptent aux données (Logistic,

Multistage-cancer<sup>1</sup>, Probit et Quantal linear), le test du goodness of fit n'est pas calculable avec les douze autres modèles (cf. Table 22). Le ratio entre la plus petite et la plus grande des 4 BMD est de 2,1. On fait donc la moyenne géométrique des BMD acceptables qui est égale à 0,373 mg/kg/j soit une BMD<sub>HED</sub> égale à 0,057 mg/kg/j (DAF = 0,152).

Au total, la moyenne géométrique des deux BMD<sub>HED</sub> (souris mâles et souris femelles) est de 0,0483 mg/kg/j, soit une FER de 2,071 (mg/kg/j)<sup>-1</sup> pour un risque absolu de 10 % (BMR added risk). La plus petite des BMD<sub>HED</sub> acceptable (modèle multistage cancer souris males cf. Table 22) entrant dans la BMD<sub>HED</sub> moyenne est de 0,039 (mg/kg/j)<sup>-1</sup>, et la plus forte (modèle logistic-non contraint souris males) est de 0,083 (mg/kg/j)<sup>-1</sup>. Ces deux valeurs peuvent servir de borne inférieure et de borne supérieure pour la FER des cancers du foie : 2,071 [1,208-2,560] (mg/kg/j)<sup>-1</sup>. Dans cette étude, les souris ont été exposées pendant 80 semaines consécutives soit une durée inférieure à la durée de vie standard (2 ans = 104 semaines). Une pondération temporelle de 1,30 (=104/80) doit donc être appliquée. **La FER des cancers hépatiques pour une exposition vie entière chez l'homme et la femme est de 2,692 [1,570-3,328] (mg/kg/j)<sup>-1</sup>.**

**Table 16 : Datasets on liver cancer from Reuber 1979 study, and statistical tests**

	animal dose mg/kg/d	N	healthy	Liver tumor	Incidence (%)	Expected healthy (E <sub>h</sub> )	Expected (E <sub>c</sub> ) case	Cochran-Armitage Trend Test	Fisher's exact test if one E <sub>i</sub> <3 p-value	R test formula
<b>Albinos Rats Male (unspecified strain)</b>										
Control	0	8	8	0	0%	6.5	1.5	<b>Z=1.601 P=0.0547</b>		
group 1	0.25	8	6	2	25%	6.5	1.5		0.4667	<i>fisher.test(matrix(c(8,6,0,2),2,2, byrow=TRUE))</i>
group 2	0.5	10	8	2	20%	8.1	1.9		0.477	<i>fisher.test(matrix(c(8,8,0,2),2,2, byrow=TRUE))</i>
group 3	1.25	5	3	2	40%	4.0	1.0		0.128	<i>fisher.test(matrix(c(8,3,0,2),2,2, byrow=TRUE))</i>
All		31	25	6						
<b>Albinos Rats Female (unspecified strain)</b>										
Control	0	18	18	0	0%	14.5	3.5	<b>Z=2.802 P=0.0025</b>		
group 1	0.25	16	15	1	6%	12.9	3.1		0.4706	<i>fisher.test(matrix(c(18,15,0,1),2,2, byrow=TRUE))</i>
group 2	0.5	15	13	2	13%	12.1	2.9		0.199	<i>fisher.test(matrix(c(18,13,0,2),2,2, byrow=TRUE))</i>
group 3	1.25	5	3	2	40%	4.0	1.0		0.040	<i>fisher.test(matrix(c(18,3,0,2),2,2, byrow=TRUE))</i>
All		54	49	5						

Data in highlighted frame (grey, red and green colored) are calculated; all others data are taken directly from publication. Green highlighted results are statistically significant, red highlighted are not.

Cochran-Armitage Trend Test is calculated with BMDS2.4.0. Fisher's exact and chi-square tests are calculated with "R".

**Table 17: Datasets on liver hyperplasia from Larson 1979 study, and statistical tests**

	animal doses* mg/kg/d	HED doses** mg/kg/d	n	healthy	Hyperplasia	Incidence (%)	Expected healthy (E <sub>h</sub> )	Expected (E <sub>c</sub> ) case	Cochran-Armitage Trend Test	Fisher's exact test if one E <sub>i</sub> <3 p-value	R formula
<b>Female Rats (Wistar)</b>											
Control	0.00	0.00	34	34	0	0%	32.7	1.3	<b>Z = 3.167 p&lt;0.0008</b>		
group 1ppm	0.04	0.01	13	13	0	0%	12.5	0.5		1	<i>fisher.test(matrix(c(34,13,0,0),2,2, byrow=TRUE))</i>
group 5ppm	0.25	0.06	17	17	0	0%	16.3	0.7		1	<i>fisher.test(matrix(c(34,17,0,0),2,2, byrow=TRUE))</i>
group 10ppm	0.56	0.14	12	12	3	25%	11.5	0.5		0.01449	<i>fisher.test(matrix(c(34,9,0,3),2,2, byrow=TRUE))</i>
group 25ppm	1.84	0.47	4	3	1	25%	3.8	0.2		0.105	<i>fisher.test(matrix(c(34,3,0,1),2,2, byrow=TRUE))</i>
All			80	78	2						
<b>Male Rats (Wistar)</b>											
referent	0.00	0.00	22	22	0	0%	21.2	0.8	<b>Z = 2.556 p&lt;0.0053</b>		
group 1ppm	0.04	0.01	11	11	0	0%	10.6	0.4		1	<i>fisher.test(matrix(c(22,11,0,0),2,2, byrow=TRUE))</i>
group 5ppm	0.24	0.07	6	6	0	0%	5.8	0.2		1	<i>fisher.test(matrix(c(22,6,0,0),2,2, byrow=TRUE))</i>
group 10ppm	0.48	0.14	9	7	0	0%	8.7	0.3		1	<i>fisher.test(matrix(c(22,7,0,0),2,2, byrow=TRUE))</i>
group 25ppm	1.39	0.40	4	2	2	50%	3.8	0.2		0.018	<i>fisher.test(matrix(c(22,3,0,2),2,2, byrow=TRUE))</i>
All			52	49	3						

Data in highlighted frame (grey, red and green colored) are calculated; all others data are taken directly from publication. Green highlighted results are statistically significant, red highlighted are not.

Cochran-Armitage Trend Test is calculated with BMDS2.4.0. Fisher's exact and chi-square tests are calculated with "R".

\*Animal dose have been estimated by us (see Table 19)

\*\*HED doses are animal doses multiplied by DAF (see Table 20)



**Table 18: Datasets on liver cancer from NCI 1976 study, and statistical tests**

	Animal doses* mg/kg/d (TWA)	HED doses** mg/kg/d	n	healthy	Liver carcino mas	Incidence (%)	Expected healthy (E <sub>h</sub> )	Expected (E <sub>c</sub> ) case	Cochran- Armitage Trend Test	Fisher's exact test if one E <sub>i</sub> <3 p-value	χ <sup>2</sup> if all E <sub>i</sub> ≥ 5	Yates' χ <sup>2</sup> if 2 < E <sub>i</sub> <5	p-value for χ <sup>2</sup>
Female Rat Osborne-Mendel													
Control (pooled + matched)	0	0.0	110	110	0	0%	104.1	5.9	Z=4.688  p<0.0001				
Low dose (TWA=18ppm)	0.94	0.3	49	48	1	2%	46.4	2.6		0.308			
High dose (TWA=26ppm)	1.4	0.4	45	35	10	22%	42.6	2.4		1.95E-06			
All			204	193	11								
Male Rat Osborne-Mendel													
Control (pooled + matched)	0	0.0	115	115	0	0%	112.8	2.2	Z=2.806  p<0.0025				
Low dose(TWA=8ppm)	0.36	0.11	50	49	1	2%	49.0	1.0		0.303			
High dose(TWA=24ppm)	1.10	0.32	44	41	3	7%	43.2	0.8		0.020			
All			209	205	4								
Female Mice B6C3F1													
Control	0	0	50	50	0	0%	33.6	16.4	Z=4.99  p<0.0001				
Low dose (TWA=20ppm)	2.9	0.43	50	24	26	52%	33.6	16.4			35.14		3.1E-09
High dose (TWA=40ppm)	5.8	0.87	49	26	23	47%	32.9	16.1			30.57		3.2E-08
All			149	100	49								
Male Mice B6C3F1													
Control	0	0	68	54	14	21%	28.4	39.6	Z=8.215  p<0.0001				
Low dose (TWA=20ppm)	2.9	0.44	48	9	39	81%	20.1	27.9			41.73		1.0E-10
High dose (TWA=23ppm)	3.4	0.52	49	6	43	88%	20.5	28.5			51.43		7.4E-13
All			165	69	96								

Data in highlighted frame (grey, red and green colored) are calculated; all others data are taken directly from publication. Green highlighted results are statistically significant, red highlighted are not.

Cochran-Armitage Trend Test is calculated with BMDS2.4.0. Fisher's exact and chi-square tests are calculated with "R". Example formula « fisher.test(matrix(c(110,48,0,1),2,2, byrow=TRUE)) » p-value = 0.308; chisq.test(matrix(c(50,24,0,26),2,2, byrow=TRUE, correct=FALSE) χ<sup>2</sup> = 35.14; for Yates' correction, same formula as chi-square but "correct=TRUE"

\*Animal dose have been estimated by US-EPA with TOX\_RISK computer program {**US-EPA, 2009A**};

\*\*HED doses are animal doses multiplied by DAF (see Table A);

**Table 19: Food consumption per dose groups and sex in the Larson 1979 study, and conversion of dose in metric system**

Time of measurements (weeks)	Duration (days)	Males					Female				
		Group 0 ppm	Group 1 ppm	Group 5 ppm	Group 10 ppm	Group 25 ppm	Group 0 ppm	Group 1 ppm	Group 5 ppm	Group 10 ppm	Group 25 ppm
5	35	75	75	77	80	85	80	80	83	79	87
13	56	50	50	54	56	57	56	56	58	54	64
26	91	36	36	38	43	50	45	45	50	54	62
52	182	34	34	36	38	49	45	45	50	52	65
104	364	36	36	54	50	57	39	39	44	56	81
TWA food consumption* (g <sub>food</sub> /kg <sub>BW</sub> /d)		38.5	38.5	48.6	48.0	55.5	44.5	44.5	49.2	55.7	73.6
Doses (mg/kg/j)		0.00	0.04	0.24	0.48	1.39	0.00	0.04	0.25	0.56	1.84

Food consumption are expressed in grams of food per kg of body weight per day (g<sub>food</sub>/kg<sub>BW</sub>/d)

\* Time Weighted Average food consumption =  $(\sum (\text{food consumption} \times \text{days})) / 728 \text{ d}$

\*\* Doses are calculated as: TWA food consumption  $\times$  X ppm  $\times 10^{-3}$  g/mg

**Table 20: DAF calculated with studies data.**

Studies	Species	sex	n	Animal BW (kg)	Human BW (kg)	DAF	Unisex DAF weighted average
Larson 1979	Rat Wistar	F	80	0.297	70	0.255	0.267
Larson 1979	Rat Wistar	M	52	0.462	70	0.285	
NCI 1976	Rat Osborne-Mendel	F	204	0.389	70	0.273	0.283
NCI 1976	Rat Osborne-Mendel	M	209	0.514	70	0.293	
NCI 1976	Mice B6C3F1	F	149	0.0353	70	0.150	0.151
NCI 1976	Mice B6C3F1	M	165	0.0373	70	0.152	

DAF = dosimetric adjustment factor =  $(\text{animal BW}/\text{human BW})^{1/4}$

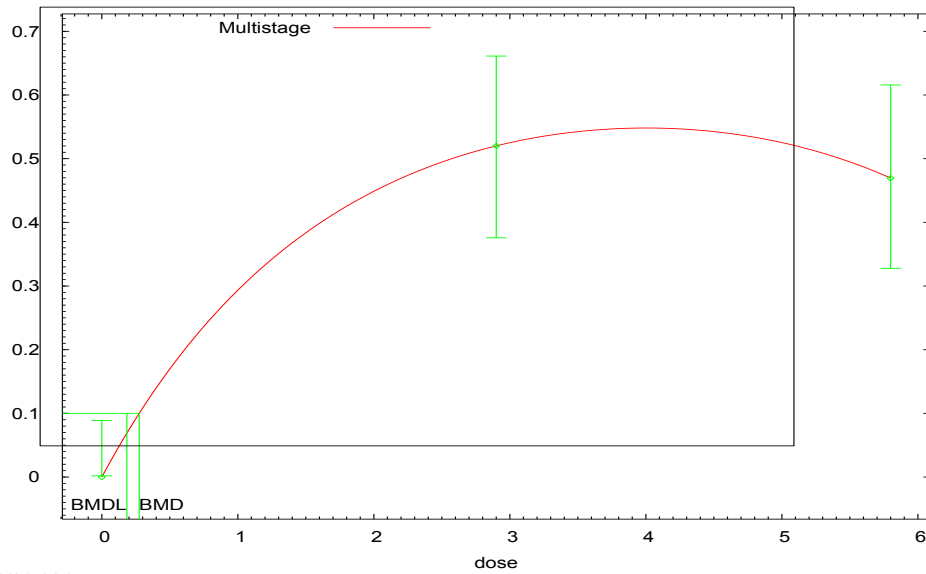
Unisex DAF weighted average =  $\{(\text{DAF}_F * n_F) + (\text{DAF}_M * n_M)\} / (n_F + n_M)$ , used if BMD is estimated with grouped data of female and male.

**Table 21: BMD<sub>10</sub> for liver carcinomas in female mice (from NCI, 1976)**

Model	AIC	Goodness of fit test P-value	Scaled Residual near BMR	BMD <sub>10</sub> (mg/kg/j)	BMD <sub>10-HED</sub> (mg/kg/j)
Gamma-Restricted	147.182	0.014	0	0.671	0.1005
Gamma	141.305	0.568	0	2E-35	na
Logistic	166.361	0.000	3.47	1.824	0.2734
LogLogistic- Restricted	143.927	0.081	0	0.464	0.0695
LogLogistic	139.233	0.881	0	computation failed	
LogProbit- Restricted	149.575	0.004	0	1.149	0.1722
LogProbit	139.233	0.881	0	computation failed	
Multistage- Restricted	147.182	0.014	0	0.671	0.1005
Multistage	<b>140.979</b>	<b>1.000</b>	<b>0</b>	<b>0.275</b>	<b>0.0412</b>
Multistage-Cancer 1	147.182	0.014	0	0.671	0.1005
Multistage-Cancer 2	147.182	0.014	0	0.671	0.1005
Multistage-Cancer 3	147.182	0.014	0	0.671	0.1005
Probit	164.975	0.000	3.509	1.704	0.2553
Weibull- Restricted	147.182	0.014	0	0.671	0.1005
Weibull	147.182	0.014	0	0.671	0.1005
Quantal-Linear	147.182	0.014	0	0.671	0.1005
Minimal BMD					na
Maximal BMD					na
Ratio max/min					na
BMD from best AIC model					<b>0.0412</b>
Geometric mean of acceptable models BMD					na

AIC: Akaike's Information Criterion. BMR: benchmark risk (here = 10 %). BMD<sub>10</sub>: Benchmark dose for 10% excess risk. Results in bold are acceptable models because they meet all criteria: p-value > 0,1 and scaled residual < | 2 | and no computation error or unrealistic graphical BMD<sub>10</sub>). If ratio max/min is less than 3, then geometric mean of acceptable models is selected, else best AIC model is selected.

Multistage Model, with BMR of 10% Added Risk for the BMD and 0.95 Lower Confidence Limit for the BMDL



17:08 01/20 2015

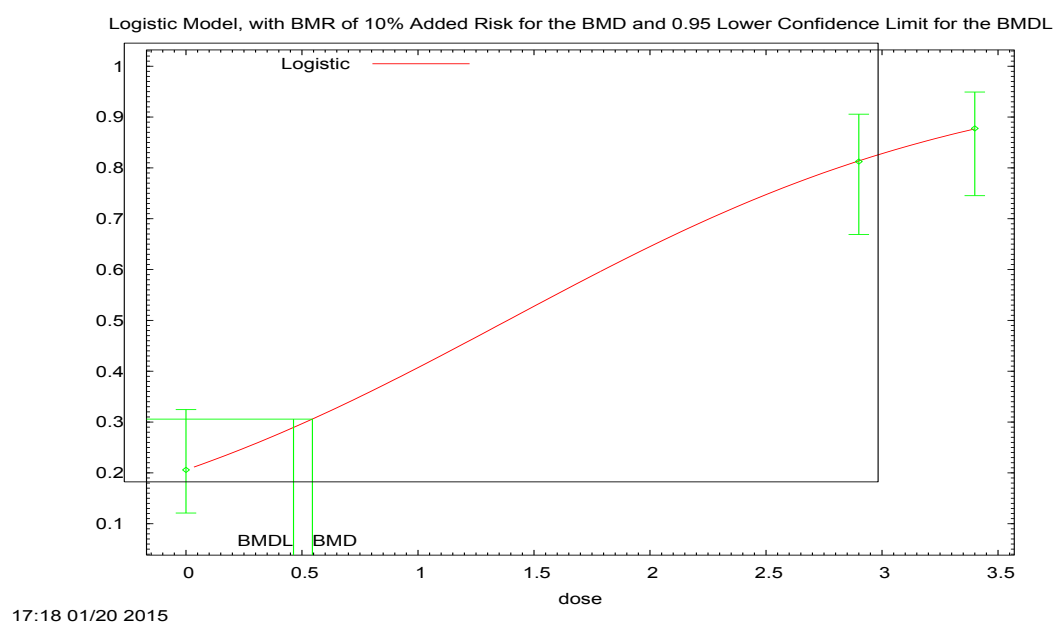
Variable	Estimate	Std. Err.	Lower Conf. Limit	Upper Conf. Limit
Background	0	*	*	*
Beta(1)	0.396922	*	*	*
Beta(2)	-0.0495964	*	*	*

**Figure 7 : Multistage model (unrestricted) fitted to female mice liver cancer incidence data from NCI study**

**Table 22: BMD<sub>10</sub> for liver carcinomas in male mice (data from NCI, 1976)**

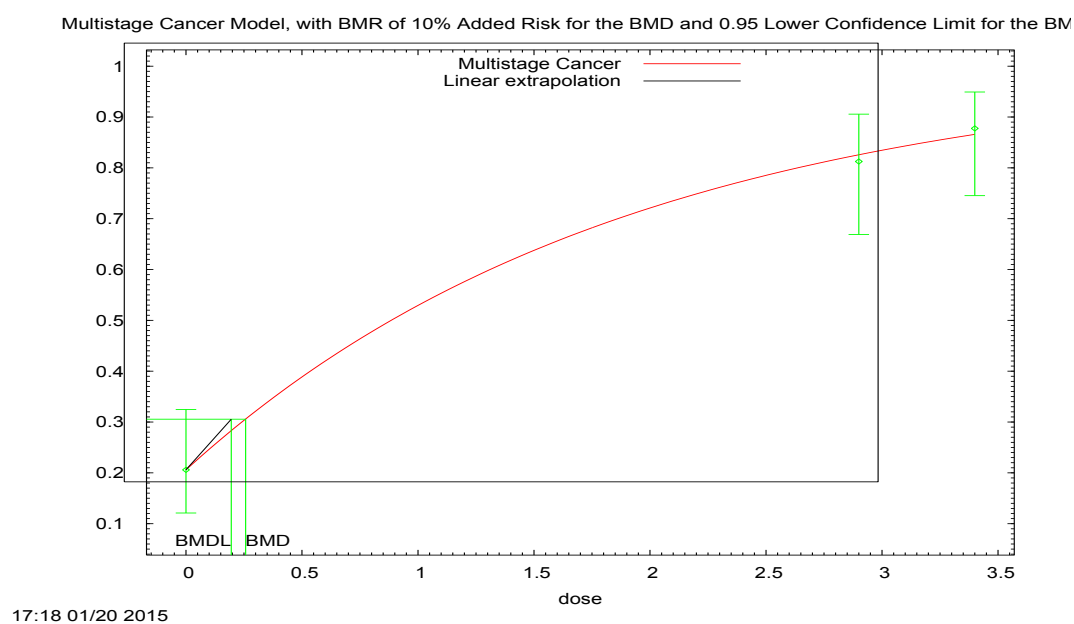
Model	AIC	Goodness of fit test P-value	Scaled Residual near BMR	BMD <sub>10</sub> (mg/kg/j)	BMD <sub>10-HED</sub> (mg/kg/j)
Gamma-Restricted	157.911	NA	0	0.841	0.1279
Gamma	157.911	NA	0	0.841	0.1279
Logistic	<b>155.911</b>	<b>0.9773</b>	<b>0.002</b>	<b>0.545</b>	<b>0.0828</b>
LogLogistic- Restricted	157.911	NA	0	1.136	0.1725
LogLogistic	157.911	NA	0	1.136	0.1725
LogProbit- Restricted	157.911	NA	0	1.078	0.1638
LogProbit	157.911	NA	0	1.078	0.1638
Multistage- Restricted	157.911	NA	0	0.536	0.0814
Multistage	157.911	NA	0	0.536	0.0814
Multistage-Cancer 1	<b>156.027</b>	<b>0.733</b>	<b>0.007</b>	<b>0.257</b>	<b>0.0391</b>
Multistage-Cancer 2	157.911	NA	0	0.536	0.0814
Multistage-Cancer 3	159.911	NA	0	0.373	0.0567
Probit	<b>155.914</b>	<b>0.9557</b>	<b>-0.005</b>	<b>0.535</b>	<b>0.0812</b>
Weibull- Restricted	157.911	NA	0	0.674	0.1024
Weibull	157.911	NA	0	0.674	0.1024
Quantal-Linear	<b>156.027</b>	<b>0.733</b>	<b>0.007</b>	<b>0.257</b>	<b>0.0391</b>
Minimal BMD					0.0391
Maximal BMD					0.0828
Ratio max/min					2.1
BMD from best AIC model					0.083
Geometric mean of acceptable models BMD					<b>0.057</b>

AIC: Akaike's Information Criterion. BMR: benchmark risk (here = 10 %). BMD<sub>10</sub>: Benchmark dose for 10% excess risk. Results in bold are acceptable models because they meet all criteria: p-value > 0,1 and scaled residual < |2| and no computation error or unrealistic graphical BMD<sub>10</sub>). If ratio max/min is less than 3, then geometric mean of acceptable models is selected, else best AIC model is selected.



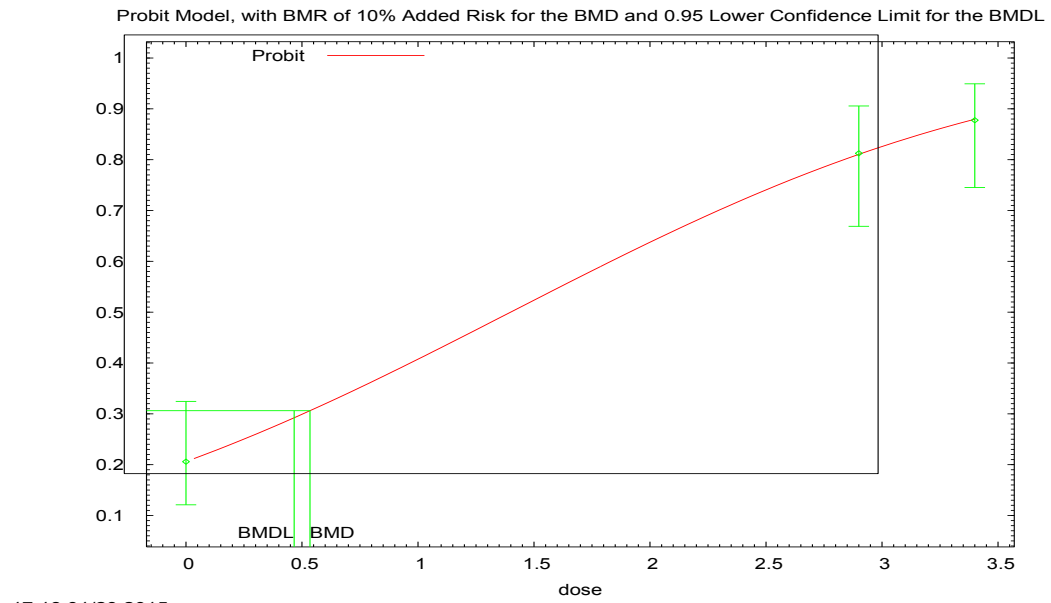
Variable	Estimate	Std. Err.	Lower Conf. Limit	Upper Conf. Limit
intercept	-1.35065	0.298921	-1.93653	-0.764779
slope	0.973929	0.131467	0.716259	1.2316

**Figure 8 : Logistic model fitted to male mice liver cancer incidence data from NCI study**



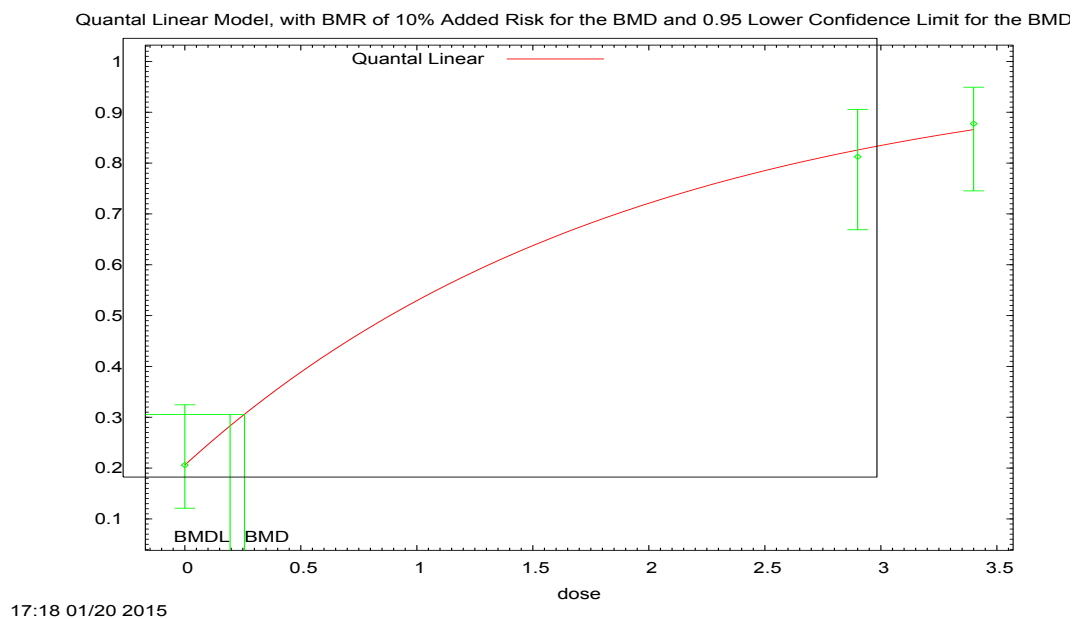
Variable	Estimate	Std. Err.	Lower Conf. Limit	Upper Conf. Limit
Background	0.205539	*	*	*
Beta(1)	0.523259	*	*	*

**Figure 9 : Multistage-cancer model 1 fitted to male mice liver cancer incidence data from NCI study**



Variable	Estimate	Std. Err.	Lower Conf. Limit	Upper Conf. Limit
intercept	-0.819898	0.171444	-1.15592	-0.483874
slope	0.585707	0.0736264	0.441402	0.730012

**Figure 10 : Probit model fitted to male mice liver cancer incidence data from NCI study**



Variable	Estimate	Std. Err.	Lower Conf. Limit	Upper Conf. Limit
Background	0.205539	0.0489525	0.109594	0.301484
Slope	0.523259	0.0785905	0.369224	0.677293

**Figure 11 : Quantal linear model fitted to female mice liver cancer incidence data from NCI study**

#### *3.4.3.1. Hépatotoxicité*

L'étude de Larson et al. en 1979 montre une toxicité hépatique caractérisée par quelques hyperplasies à fortes doses et des changements de graisses hépatiques dans tous les groupes de doses. Deux jeux de données (mâles et femelles) ont été créés en additionnant ces deux effets (cf. Table 23). Chez les mâles comme chez les femelles seule la dose maximale entraîne une incidence significativement différente de celle du groupe témoin. Ces jeux de données sont donc exclus. Il n'y a pas d'autres données disponibles pour l'hépatotoxicité chronique du chlordécone seul.



**Table 23: Datasets on hepatotoxicity (hyperplasia + fatty change) from Larson 1979 study, and statistical tests**

	animal doses* mg/kg/d	HED dose** mg/kg/d	n	healthy	Hepatotoxicity	Incidence (%)	Expected healthy (E <sub>h</sub> )	Expected case (E <sub>c</sub> )	Cochran- Armitage Trend Test	Fisher's exact test if one E <sub>i</sub> <3 p-value	R formula
Female Rats (Wistar)											
Control	0.00	0.00	34	32	2	6%	28.1	5.9	Z = 1.833 p<0.0334		
group 1ppm	0.04	0.01	13	12	1	8%	10.8	2.3		1	<i>fisher.test(matrix(c(32,12,2,1),2,2, byrow=TRUE))</i>
group 5ppm	0.25	0.06	17	15	2	12%	14.1	2.9		0.593	<i>fisher.test(matrix(c(32,15,2,2),2,2, byrow=TRUE))</i>
group 10ppm	0.56	0.14	12	8	4	33%	9.9	2.1		0.033	<i>fisher.test(matrix(c(32,8,2,4),2,2, byrow=TRUE))</i>
group 25ppm	1.84	0.47	4	3	1	25%	3.3	0.7		0.291	<i>fisher.test(matrix(c(32,3,2,1),2,2, byrow=TRUE))</i>
all together			80	70	10					0.110	<i>fisher.test(matrix(c(32,2,12,1,15,2,8,4,3,1),5,2, byrow=TRUE))</i>
Male Rats (Wistar)											
Control	0.00	0.00	22	21	1	5%	18.2	3.8	Z = 3.488 p<0.0002		
group 1ppm	0.04	0.01	11	10	1	9%	9.1	1.9		1	<i>fisher.test(matrix(c(21,10,1,1),2,2, byrow=TRUE))</i>
group 5ppm	0.24	0.07	6	4	2	33%	5.0	1.0		0.107	<i>fisher.test(matrix(c(21,4,1,2),2,2, byrow=TRUE))</i>
group 10ppm	0.48	0.14	9	7	2	22%	7.4	1.6		0.195	<i>fisher.test(matrix(c(21,7,1,2),2,2, byrow=TRUE))</i>
group 25ppm	1.39	0.40	4	1	3	75%	3.3	0.7		0.006	<i>fisher.test(matrix(c(21,1,1,3),2,2, byrow=TRUE))</i>
all together			52	43	9						

Data in highlighted frame (grey, red and green colored) are calculated; all others data are taken directly from publication. Green highlighted results are statistically significant, red highlighted are not.

Cochran-Armitage Trend Test is calculated with BMDS2.4.0. Fisher's exact and chi-square tests are calculated with "R".

### 3.4.3.2. Atteintes rénales

Seule l'étude de Larson rapporte des atteintes rénales suite à l'exposition chronique à faible dose. Chez les femelles le test de tendance est significatif. L'incidence des atteintes rénales (15 %) dans le premier groupe de dose n'est pas différente du groupe témoin (12 %) contrairement aux autres groupes de dose (cf. Table 24). Ce groupe de dose est donc exclu de la modélisation. Chez les mâles, le test de tendance n'est pas significatif ( $p=0,094$ ). Aucun groupe de dose n'est différent du groupe témoin dont l'incidence est déjà très élevée (55 %). Le regroupement des deux sexes n'est pas acceptable en raison d'une différence significative d'incidence dans les groupes témoins des femelles et des mâles ( $p<0.0005$ ).

Seul le jeu de données des femelles, sans le premier groupe de dose, peut donc être modélisé pour estimer la BMD. Tous les modèles, sauf Logistic et Probit, s'adaptent correctement au jeu de données des mâles (cf. Table 25). Le ratio entre la plus petite et la plus grande BMD étant de 29, la BMD ayant le meilleur score AIC (ici modèle log-logistic contraint) est retenu : 0,0495 mg/kg/j, soit une  $BMD_{HED}$  de 0,0126 mg/kg/j ( $DAF=0.255$ ) pour un excès de risques (added risk) de 10 %. On obtient une FER pour l'augmentation des atteintes rénales chez les femmes atteintes de lupus érythémateux systémique de  $7,923 \text{ (mg/kg/j)}^{-1}$ . L'incidence du Lupus chez la femme est 10 fois supérieure à celle des hommes. Elle reste néanmoins mal connue. On considère qu'elle se situe entre 15 et 50 pour 100 000, soit une moyenne géométrique de 27 pour 100 000. La FER pour les femmes atteintes de Lupus, peut donc être convertie en **FER pour toutes les femmes** en incluant l'incidence des Lupus dans la FER :  **$0,0022 \text{ (mg/kg/j)}^{-1}$**  ( $=7,923 \text{ (mg/kg/j)}^{-1} \times 0,00027$ ).

**Table 24: Dataset on glomerulosclerosis from Larson 1979 study, and statistical tests**

	Animal doses* mg/kg/d (TWA)	HED doses** mg/kg/d	n	health y	Glom erulos chlero sis	Incide nce (%)	Expected healthy (E <sub>h</sub> )	Expected (E <sub>c</sub> ) case	Cochran- Armitage Trend Test	Fisher's exact test if one E <sub>i</sub> <3 p-value	χ <sup>2</sup> if all E <sub>i</sub> ≥ 5	p-value for χ <sup>2</sup>	R formula
<b>Female rat (Wistar)</b>													
control group	0.00	0.00	34	30	4	12%	23.4	10.6	Z=3.576 p=0.0002				
group 1	0.04	0.01	13	11	2	15%	8.9	4.1		1			<i>fisher.test(matrix(c(30,11,4,2),2,2, byrow=TRUE))</i>
group 2	0.25	0.06	17	9	8	47%	11.7	5.3		0.01154	7.8462	0.005	<i>fisher.test(matrix(c(30,9,4,8),2,2, byrow=TRUE))</i>
group 3	0.56	0.14	12	4	8	67%	8.3	3.7		0.00062			<i>fisher.test(matrix(c(30,4,4,8),2,2, byrow=TRUE))</i>
group 4	1.84	0.47	4	1	3	75%	2.8	1.2		0.01517			<i>fisher.test(matrix(c(30,1,4,3),2,2, byrow=TRUE))</i>
<b>All</b>			80	55	25								
<b>Male rat Wistar</b>													
control group	0.00	0.00	22	10	12	55%	10.2	11.8	Z=1.316 p=0.094				
group 1	0.04	0.01	11	8	3	27%	5.1	5.9		0.2659	2.2	0.14	<i>fisher.test(matrix(c(10,8,12,3),2,2, byrow=TRUE))</i>
group 2	0.24	0.07	6	2	4	66%	2.8	3.2		0.6730			<i>fisher.test(matrix(c(10,2,12,4),2,2, byrow=TRUE))</i>
group 3	0.48	0.14	9	3	6	67%	4.2	4.8		0.6961	0.3854	0.535	<i>fisher.test(matrix(c(10,3,12,6),2,2, byrow=TRUE))</i>
group 4	1.39	0.40	4	1	3	75%	1.8	2.2		0.6137			<i>fisher.test(matrix(c(10,1,12,3),2,2, byrow=TRUE))</i>
<b>all</b>			52	24	28								
<b>male control group incidence against female control group incidence</b>											11.98	5.38E-04	<i>chisq.test(matrix(c(30,10,4,12),2,2, byrow=TRUE), correct=FALSE)</i>

Data in highlighted frame (grey, red and green colored) are calculated; all others data are taken directly from publication. Green highlighted results are statistically significant, red highlighted are not.

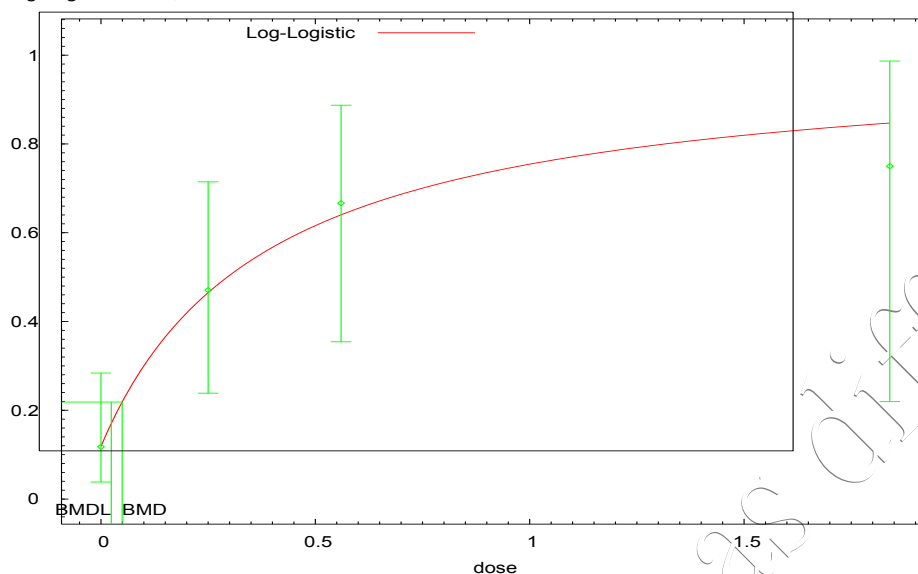
Cochran-Armitage Trend Test is calculated with BMDS2.4.0. Fisher's exact and chi-square tests are calculated with "R".

**Table 25: BMD<sub>10</sub> for glomerulosclerosis in female rat (data from Larson, 1979, dose group 1 excluded)**

Model	AIC	Goodness of fit test P-value	Scaled Residual near BMR	BMD <sub>10</sub> (mg/kg/j)	BMD <sub>10-HED</sub> (mg/kg/j)
Gamma-Restricted	73.996	0.218	-0.25	0.0857	0.0219
Gamma	74.198	0.594	0.01	0.0043	0.0011
Logistic	78.734	0.009	1.19	0.2102	0.0537
LogLogistic- Restricted	72.206	0.848	-0.02	0.0495	0.0126
LogLogistic	74.083	0.679	0.01	0.0259	0.0066
LogProbit- Restricted	73.859	0.215	-0.15	0.1235	0.0315
LogProbit	74.093	0.671	0.01	0.0288	0.0073
Multistage- Restricted	73.996	0.218	-0.25	0.0857	0.0219
Multistage	73.915	0.969	0.00	0.0552	0.0141
Multistage-Cancer 1	73.996	0.218	-0.25	0.0857	0.0219
Multistage-Cancer 2	73.996	0.218	-0.25	0.0857	0.0219
Multistage-Cancer 3	73.996	0.218	-0.25	0.0857	0.0219
Probit	79.168	0.016	1.28	0.2378	0.0607
Weibull- Restricted	73.996	0.218	-0.25	0.0857	0.0219
Weibull	73.996	0.218	-0.25	0.0857	0.0219
Quantal-Linear	73.996	0.218	-0.25	0.0857	0.0219
				Minimal BMD	0.001
				Maximal BMD	0.032
				Ratio max/min	29
				BMD from best AIC model	0.0126
				Geometric mean of acceptable models BMD	0.0141

AIC: Akaike's Information Criterion. BMR: benchmark risk (here = 10 %). BMD<sub>10</sub>: Benchmark dose for 10% excess risk. Results in bold are acceptable models: p-value > 0.1 and scaled residual < |2| and no computation error or unrealistic graphical BMD<sub>10</sub>. In bold, are shown the results called "acceptable model" because they meet all selection criteria. If ratio max/min is less than 3, then geometric mean of acceptable models is selected, else best AIC model is selected.

Log-Logistic Model, with BMR of 10% Added Risk for the BMD and 0.95 Lower Confidence Limit for the BMDL



16:24 01/20 2015

Variable	Estimate	Std. Err.	Lower Conf. Limit	Upper Conf. Limit
background	0.11853	*	*	*
intercept	0.950724	*	*	*
slope	1	*	*	*

**Figure 12 : Log logistic restricted model fitted to female rat glomerulosclerosis incidence data from Larson study (without the first dose group)**

#### 3.4.4. Variabilité des FER

La méthode proposée ici pour estimer les bornes inférieures et supérieures encadrant les FER (chapitre 2.7.1.2.) consiste à utiliser la variabilité du paramètre le plus variable parmi ceux pris en compte pour dériver la FER. Les excès de risques puis les impacts et leurs coûts sont calculés avec la FER moyenne, puis avec la borne supérieure et la borne inférieure de la FER (Table 27).

Pour les cancers du foie, le facteur de conversion d'une dose externe en une dose interne varie d'un facteur 3 pendant que les BMD varient seulement d'un facteur 2 (de 0,039 à 0,083 ; chapitre 3.4.3.1). La variabilité du facteur de conversion est utilisée pour représenter la variation de la FER des cancers du foie.

Pour les cancers de la prostate le paramètre le plus variable dans la FER est l'intervalle de confiance à 95% (IC<sub>95%</sub>) autour du différentiel de risque (OR-1) : valeur centrale = 0,77 ; borne inférieure : 0,21 et borne supérieure = 1,58. Soit un facteur 7,5 entre la plus basse valeur et la plus haute.

Pour les atteintes rénales, l'écart entre la plus petite et la plus grande des BMD<sub>10-HED</sub> acceptables donne un facteur 29 (cf. Table 25). Cette variation étant supérieure à celle du facteur de conversion, elle est utilisée pour la variabilité de la FER des atteintes rénales.

Pour le développement cognitif l'hypothèse d'une équivalence entre un point de score ASQ de motricité fine à 18 mois et un point de score de QI à 6-7 ans est le paramètre le plus incertain. Une variation arbitraire est proposée : 1 point ASQ = 0,2 points de QI (borne inférieure) ou 1 point ASQ = 2 points de QI (borne supérieure). Soit une étendue d'un facteur 10.

**Table 26: Main variable parameters in the ERF of chlordecone chronic effects**

health outcome	Main uncertain parameter	unit	Mean value*	Low value*	High value*	ratio low to mean	ratio high to mean	Total variation
<b>Liver cancer</b>	CF <sub>e/i</sub>	(µg/kg/d)/(µg/l)	0.064	0.043	0.131	0.67	2.05	3.05
<b>Prostate cancer</b>	OR-1	(-)	0.77	0.21	1.58	0.27	2.052	7.52
<b>Renal dysfunction</b>	BMD <sub>10-HED</sub>	(mg/kg/d) <sup>-1</sup>	0.013	0.001	0.032	0.09	2.50	28.87
<b>Cognitive development</b>	IQ to ASQ equivalence	IQ <sub>pt</sub> /ASQ <sub>pt</sub>	1	0.2	2	0.20	2.00	10.00

CF<sub>e/i</sub>: conversion factor of external dose to internal blood concentration of chlordecone. OR-1: difference of risk in exposed and referent populations. IQ to ASQ equivalence: equivalence of 1 Intelligence Quotient point to Age and Stage Questionnaire fine motor skill point.

\* Liver cancer: see chapter 3.3.6; Prostate cancer mean value is the mean OR-1 from Multignier study, low and high value are CI<sub>95%</sub> around OR-1; Renal dysfunction mean value is the best BMD<sub>10-HED</sub> from Larson study, low and high values are respectively the lowest and the highest BMD<sub>10-HED</sub> out of the acceptable models in Table 25; Cognitive development: values are our study hypothesis.

**Table 27: ERF for chlordecone chronic effects**

Outcome	Unit	Lower bound	ERF	upper bound
<b>Prostate cancer</b>	(µg/l <sub>blood</sub> ) <sup>-1</sup>	0.00052	<b>0.0019</b>	0.0039
<b>Liver cancer</b>	(mg/kg/d) <sup>-1</sup>	1.81	<b>2.69</b>	5.51
<b>Development</b>	(µg/l <sub>cord-blood</sub> ) <sup>-1</sup>	-0.064	<b>-0.32</b>	-0.64
<b>Renal dysfunction</b>	(mg/kg/d) <sup>-1</sup>	0.00019	<b>0.0022</b>	0.0055

### **3.4.5. Ajustement des FER sur la mortalité**

Rappel : « Les impacts en nombre de cas, étant par la suite monétarisés via les années de vies perdues en bonne santé, doivent être exprimés en nombre de décès » (cf. chapitre 2.7.1.3). Sauf les atteintes au développement dont le coût unitaire n'est pas basé sur les années de vies perdues mais sur la perte de niveau économique au cours de la vie.

Pour les cancers du foie, les statistiques françaises indiquent un nombre de décès annuels pratiquement égal au nombre de nouveaux cas {Binder-Foucard, 2013}, le nombre de décès sera donc considéré égal au nombre de cas estimé par la FER sans qu'il soit besoin de l'ajuster. Le nombre de nouveau cas de cancer de la prostate est très différent du nombre de décès. Les données de la Guadeloupe indiquent un rapport de 4,7 {Joachim, 2013}. L'impact en nombre de décès par cancers de la prostate sera donc 4,7 fois moindre que l'impact en nombre de nouveaux cas. Pour les pathologies rénales on ne dispose pas de statistiques précises. On considère que le nombre de cas d'atteintes rénales est égal au nombre de décès.



### 3.5.EXPOSITIONS DE LA POPULATION GUADELOUPEENNE

#### 3.5.1. Etudes disponibles

Les enquêtes épidémiologiques conduites en Guadeloupe depuis 1999 fournissent des données d'expositions sous forme de taux de chlordécone sanguin (chlordéconémie). La première, réalisée entre 1999 et 2001 appelée étude INSERM, est de type transversale avec deux échantillons de population différemment exposés au chlordécone : les travailleurs du secteur agricole (n=42) et des travailleurs hors secteur agricole (n=45). Elle avait pour objectif de décrire les expositions au chlordécone et d'étudier l'impact de l'utilisation des pesticides sur la fertilité masculine {Multigner, 2006 ; Multigner, 2008}.

La deuxième, réalisée en 2003, appelée étude HIBISCUS, avait pour objectif d'étudier la prévalence des expositions au chlordécone chez la femme enceinte (n=112) et le nouveau-né (n=109) {Multigner, 2004}. La troisième, réalisée entre 2004 2007 appelée cohorte TIMOUN, avait pour objectif d'évaluer l'impact de l'exposition *in utero* et post natal sur le déroulement de la grossesse (n=371) et le développement de l'enfant (n=265) {Guldner, 2010}. La quatrième, réalisée entre 2004 et 2007 appelée étude KARUPROSTATE, est de type cas/témoin (n= 623/671). Elle avait pour objectif d'étudier la relation entre le risque de cancer de la prostate et l'exposition au chlordécone chez l'homme âgé de plus de 44 ans {Multigner, 2010}. Les distributions des concentrations sanguines en chlordécone mesurées dans ces études ont été rapportées dans un article de synthèse récent {Guldner, 2011}.

D'autre part, des enquêtes de consommations alimentaires et de modes d'approvisionnement en Martinique (enquête ESCAL) et Guadeloupe (CALBAS) ont été rapportées à l'agence de sécurité sanitaire des aliments. La première étude (mars 2005) conduite par la CIRE Antilles-Guyane concerne uniquement les personnes âgées de plus de trois ans en Martinique. En couplant ces données de consommations avec l'ensemble des données disponibles concernant la contamination des aliments issus principalement des plans de surveillance et de contrôle des administrations (DGAL<sup>31</sup>, DGCCRF<sup>32</sup>, DGS<sup>33</sup>) et d'autres organismes (IFREMER<sup>34</sup>),

---

<sup>31</sup> Direction générale de l'alimentation (Ministère chargé de l'agriculture)

l'AFSSA en 2005 a réalisé une première estimation théorique de l'ordre de grandeur de l'exposition (externe) de la population martiniquaise via le calcul d'un apport maximal journalier théorique {AFSSA, 2005a}. Cet exercice théorique avait pour but de fixer des limites maximales pour les aliments commercialisés. Cependant l'étude ESCAL (1 965 personnes) a montré que les populations rurales en zones contaminées consommaient directement et fréquemment des légumes racines cultivés dans les jardins potagers ou dans les exploitations agricoles sans que ceux-ci ne passent par le marché (hors contrôle des administrations). Pour ces consommateurs « particuliers », l'AFSSA recommande de ne pas consommer plus de deux fois par semaine des dachines contenant en moyenne 260 µg/kg, en attendant les résultats plus approfondis de l'étude CALBAS en Guadeloupe {AFSSA, 2005a}.

En 2007 ces premières estimations ont été actualisées et détaillées grâce aux données des enquêtes CALBAS (683 personnes âgées de plus de trois ans habitant dans la région de Basse-Terre) et RESO {AFSSA, 2007a}. L'enquête RESO a mesuré les contaminations d'aliments selon un plan d'échantillonnage tenant compte des habitudes de consommations et d'approvisionnements des populations martiniquaises et guadeloupéennes. Il n'y a pas de données disponibles pour les individus de moins de trois ans. Il faudra attendre les résultats de l'enquête épidémiologique TIMOUN pour estimer les expositions externes des jeunes enfants. Les résultats de l'étude de l'AFSSA sont présentés plus loin.

### **3.5.2. Expositions exprimées en concentrations sanguines**

#### *3.5.2.1. Données des études épidémiologiques*

Les données d'exposition issues des différentes études épidémiologiques disponibles sont présentées dans le Table 28. Les valeurs des paramètres du modèle  $\beta$ -substitution pour chaque étude sont présentées dans le Table 29. Les valeurs d'expositions moyennes réparties en cinq groupes sont présentées dans le Table 30. Les valeurs limites de quantification analytique ont

---

<sup>32</sup> Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (ministère chargé de l'économie)

<sup>33</sup> Direction Générale de la Santé (ministère chargé de la santé)

<sup>34</sup> Institut Français de Recherche pour l'Exploitation de la Mer

baissé entre les premières études (LQA =1,5 puis 0,5 µg/l) et celles réalisées après 2003 (0,25 µg/l). Malgré cette diminution d'un facteur 2 à 6, les taux de résultats inférieurs aux LQA augmentent sensiblement après 2003. Cependant, les concentrations maximales ne suivent pas cette tendance elles sont mêmes franchement supérieures après 2003 chez la femme enceinte et le nouveau-né. Cela indique une baisse des expositions marquée par un déplacement de la distribution vers la gauche. En raison de la cinétique connue du chlordécone dans le sang chez l'homme (demi-vie d'environ 6 mois), ces différentes observations pourraient s'interpréter comme une diminution des expositions faibles de nature continue et homogène, par exemple via l'eau de distribution, et la persistance d'expositions fortes de nature intermittentes, par exemple via des aliments consommés occasionnellement. Ces données serviront ultérieurement pour évaluer les risques et les impacts ainsi que les bénéfices sanitaires et économiques attribuables aux actions de prévention.

#### *3.5.2.2. Ajustement des distributions*

Les résultats des ajustements de distribution, basés sur les données épidémiologiques (Table 28), sont présentés dans les Figure 13, Figure 14, Figure 15. Au centre de ces figures on trouve la représentation graphique des données d'entrées : rectangle bleu marine ; ainsi que la forme des fonctions de distributions ajustées : courbes rouges et vertes. Le repère vertical à gauche est la valeur minimale de chlordéconémie en µg/l (ici la  $\beta M$ ) celui de droite représente la valeur maximale. Dans le tableau situé à gauche de la figure, on trouve les différentes fonctions de distributions testées par le logiciel et leurs résultats au test AIC. D'autres tests d'ajustement sont réalisés par @RISK (Bayes information criterion, test du chi carré, test d'Anderson-Darling et test de Kolmogorov-Smirnov) mais ils ne sont pas présentés dans ces figures. Ils sont utilisés par le logiciel @RISK pour sélectionner les fonctions « acceptables ». A droite du graphique on trouve les statistiques étendues : en bleu celles des données entrées, puis différentes couleurs selon les fonctions présentées.

Pour les trois catégories de populations étudiées (femmes, nouveau-nés et hommes), la fonction de distribution qui s'ajuste le mieux aux distributions des chlordéconémies est la fonction exponentielle avec les données d'avant 2003 et la fonction de Levi avec les données d'après 2003. On voit clairement sur les graphiques que les courbes se resserrent vers la gauche après 2003. Le déplacement des courbes de distributions vers la gauche, est

vraisemblablement dû aux actions de prévention des expositions. Elles ont principalement consisté à fermer les sources d'adductions d'eaux publiques polluées {Joly, 2010}, et à évincer des circuits d'approvisionnements alimentaires officiels les aliments pollués {AFSSA, 2005b ; AFSSA, 2007c}. Les actions de visant à réduire les expositions, outre la baisse des niveaux individuels moyens, modifient également la forme de leurs distributions. Cette modification se traduit par un décalage des distributions sur la gauche particulièrement prononcé, en partie dû à une proportion de résultats inférieurs à la LQA plus importante. Notons que les limites de détection ont elles-mêmes été divisées par un facteur 2 à 6 entre les deux périodes de mesures. Il est assez difficile de conclure sur le sujet sans avoir accès aux données originales. Les actions de préventions n'ont pas encore eu pour effet d'éradiquer complètement les expositions occasionnelles qui peuvent avoir lieu lors de la consommation d'aliments que l'on se procure en dehors des commerces officiels : potager personnel ou celui d'un membre de la famille d'un voisin, d'un ami, achat en bord de route, chasse, pêche de loisir, etc. Ces expositions peuvent être fortes et ponctuelles, ce qui expliquerait qu'après 2003 les valeurs maximales de chlordéconémies sont encore élevées, malgré une baisse du niveau général d'exposition.

Concernant la forme des distributions, indépendamment des tests statistiques, la loi log-normale semble graphiquement bien adaptée notamment parce qu'elle permet une première phase d'augmentation de la fréquence d'exposition avec l'augmentation des concentrations (partie gauche de la courbe). Ceci est particulièrement visible sur les résultats d'études avant 2003 (INSERM homme, IBISCUS mères et nouveau-nés). Pour les jeux de données après 2003 (études KARUPROSTATE et TIMOUN mères et nouveau-nés) les distributions sont plus disharmonieuses mais la loi log-normale reste graphiquement très proche de la loi qui obtient le meilleurs score AIC.

Quoiqu'il en soit, les résultats obtenus justifient pleinement l'usage des quartiles de distribution plutôt qu'une valeur de tendance centrale (moyenne, moyenne géométrique, médiane, etc.) pour décrire les expositions dans l'évaluation des risques liés au chlordécone en Guadeloupe car cela évite toute hypothèse sur la loi de distribution. En revanche, pour calculer la fraction cumulée d'expositions au-dessus d'un seuil théorique sans effet ( $F_{thr}$ ), la méthode (cf. chapitre 2.7.2, Équation 8) suppose de connaître la fonction de distribution, dans ce cas nous opterons pour la loi log-normale qui semble bien adaptée aux distributions des

expositions avant et après 2003, même si elle s'avère moins parcimonieuse que d'autres (test AIC moins bons).

**Table 28: Blood chlordecone concentrations distribution in Guadeloupe by period of time.**

Study Name	Blood samples time period	Population	Age (years)	n	LOQ	% <LOQ	$\beta$ M ( $\mu$ g/l)	P25 ( $\mu$ g/l)	P50 ( $\mu$ g/l)	P75 ( $\mu$ g/l)	max ( $\mu$ g/l)
HIBISCUS	2003	Mother	17-45	112	0.5	13 %	0.321	1.2	2.2	3.9	16.6
HIBISCUS	2003	Newborn	0	109	0.5	39 %	0.394		0.7	1.2	3.7
INSERM	1999-2001	Men (not farmer)	20-45	45	1.5	9 %	1.064	2.3	5.5	9	24.3
TIMOUN	2004-2007	Mother	17-45	371	0.25	38 %	0.182		0.4	0.9	19.3
TIMOUN	2004-2007	Newborn	0	265	0.25	72 %	0.188			0.3	22.9
KARUPROSTATE	2005-2006	Men (control)	>45	406	0.25	33 %	0.167	0.3	0.5	1.3	44.4

Data from Gulner 2011

$\beta$ M is calculated by us with the  $\beta$ -substitution method from Ganser and Hewett 2010. LOQ : Limit of Quantification

**Table 29: Parameters of the  $\beta$ -substitution model for substituted mean value to results <LOQ in epidemiological studies on chlordecone effects in Guadeloupe**

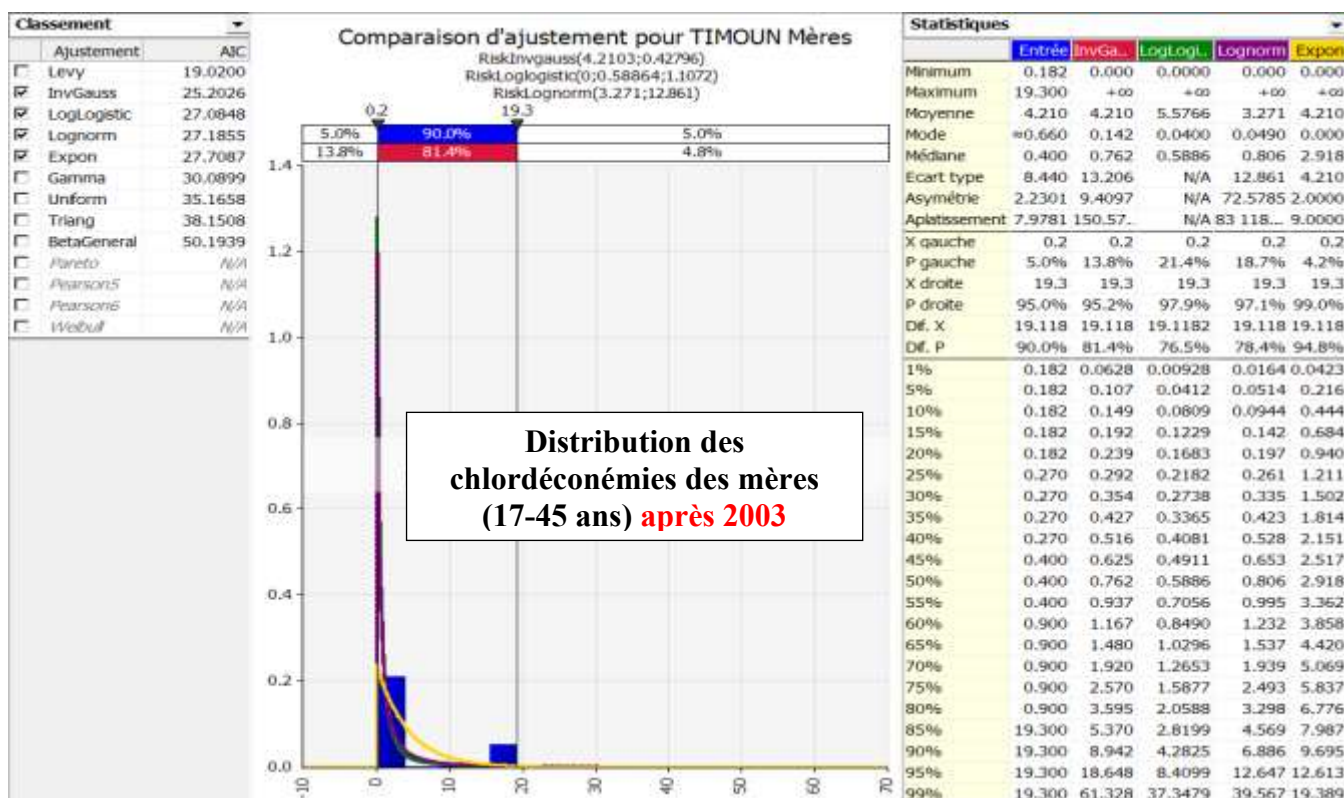
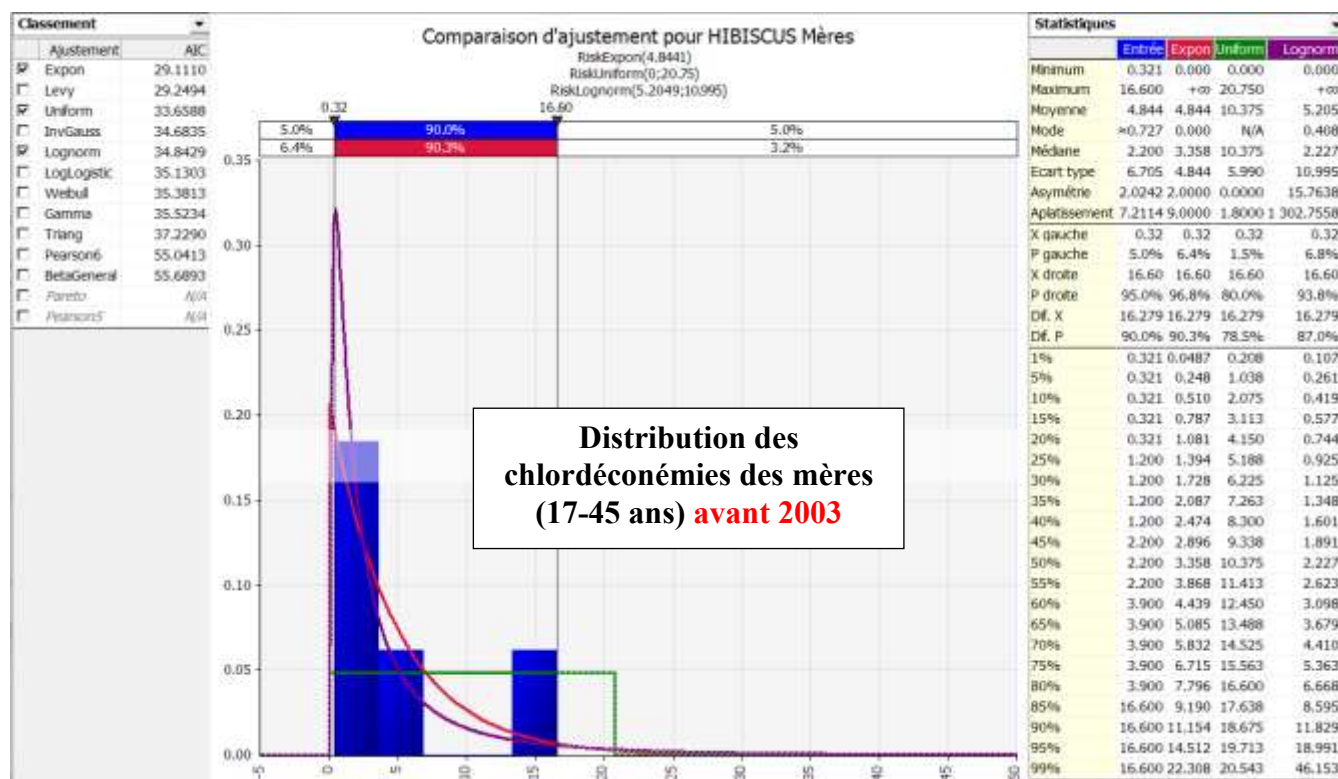
Parameters	description	HIBISCUS (2003) Mothers	HIBISCUS (2003) Newborn	TIMOUN (2004-2007) Mothers	TIMOUN (2004-2007) Newborn	INSERM (1999-2001) Men 20-45	KARUPROSTATE (2004-2007) Men >44
LOQ ( $\mu$ g/l)	Limit of Quantification	0.5	0.5	0.25	0.25	1.5	0.25
Mean* ( $\mu$ g/l)	Mean value of blood chlordecone concentrations	2.2	0.7	0.4	0.3	5.5	0.5
n	Total number of samples	112	109	371	265	45	406
% <LOQ	Percentage of samples <LOQ	13%	39%	38%	72%	9%	33%
k	Number of samples <LOQ	14	42	140	190	4	133
$\beta$ M ( $\mu$ g/l)	Substitute value for samples <LOQ	0.321	0.394	0.182	0.188	1.064	0.167

\* If mean is not available, the median is used instead of mean value. LOQ : Limit of Quantification

**Table 30: Blood chlordecone concentrations averages by exposure group for the purpose of risk assessment**

Study name (time period)	Population	Group 1 (µg/l)	Group 2 (µg/l)	Group 3 (µg/l)	Group 4 (µg/l)	Group 5 (µg/l)	Weighted mean
INSERM (1999-2001)	Men 20-45y	1.06	1.56	3.90	7.25	14.79	7.14
KARUPROSTATE (2005-2006)	Men >44y	0.17	0.22	0.40	0.90	7.60	2.32
	<b>Difference : after 2003 - before 2003</b>	-0.90	-1.34	-3.50	-6.35	-7.19	-4.82
HIBISCUS (2003)	Mother 17-45y	0.32	0.62	1.70	3.05	8.05	3.43
TIMOUN (2004-2007)	Mother 17-45y	0.18	nc	0.29	0.65	4.17	1.37
	<b>Difference : after 2003 - before 2003</b>	-0.15	nc	-1.30	-2.15	-0.45	-1.11
HIBISCUS (2003)	Newborn	0.39	nc	0.55	0.95	2.11	1.00
TIMOUN (2004-2007)	Newborn	0.19	nc	nc	0.24	2.62	0.81
	<b>Difference : after 2003 - before 2003</b>	-0.21			-0.71	+0.51	-019

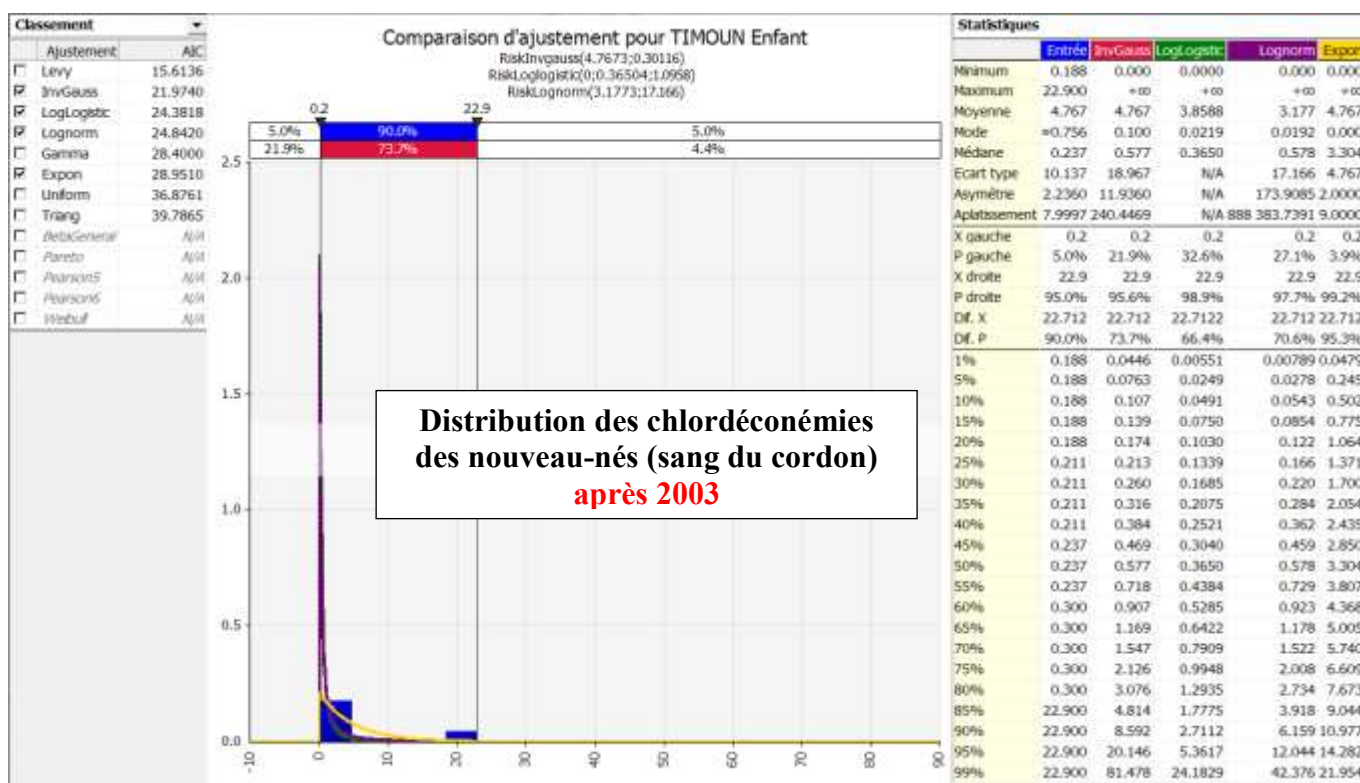
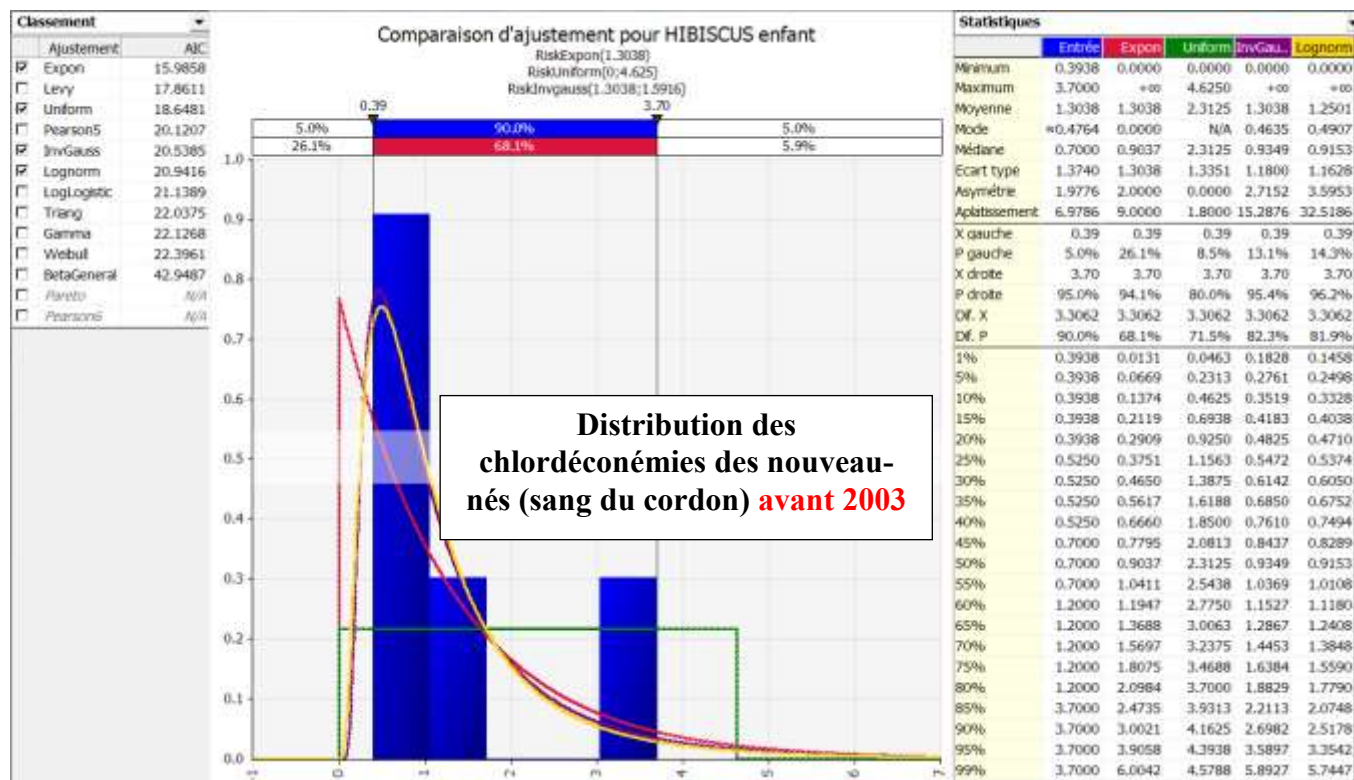
Group 1 =  $\beta$ M value.  $\beta$ M is calculated with the  $\beta$ -substitution method from Ganer and Hewett 2010. Group 2 = geometric mean  $\beta$ M-P25. Group3 = arithmetic mean P25-P50. Group 4 = arithmetic mean P50-P75. Group 5 = geometric mean P75-Max. When a percentile value is censured by the limit of detection (example: P25 in Hibiscus newborn), means are not calculated. Then, for next group the mean is calculated with  $\beta$ M and percentile value. Weighted mean are the sum of group value weighted by the proportion of population in each group. Group 1 + group 2 = 25%, group 3 = 25 %, group 4 = 25 % group 5 = 25%. For TIMOUN new-born group 1 + 2 + 3 = 50%, group 4 = 25 % and group 5 = 25%.



**Figure 13 : Distribution des chlordéconómies des femmes en Guadeloupe avant et après 2003**

L'ajustement des lois statistiques (liste en haut à gauche), réalisé avec le logiciel @Risk 6.2.1, est basé sur les valeurs "BM", P25, P50, P75 et "max" présentées dans le Table 28. Les lois représentées graphiquement sont les trois premières qui obtiennent le meilleur score AIC en excluant celles dont le 99<sup>ème</sup> percentile est supérieur à 3 fois le 99<sup>ème</sup> des données entrées. Les statistiques sont données dans la partie droite des figures.



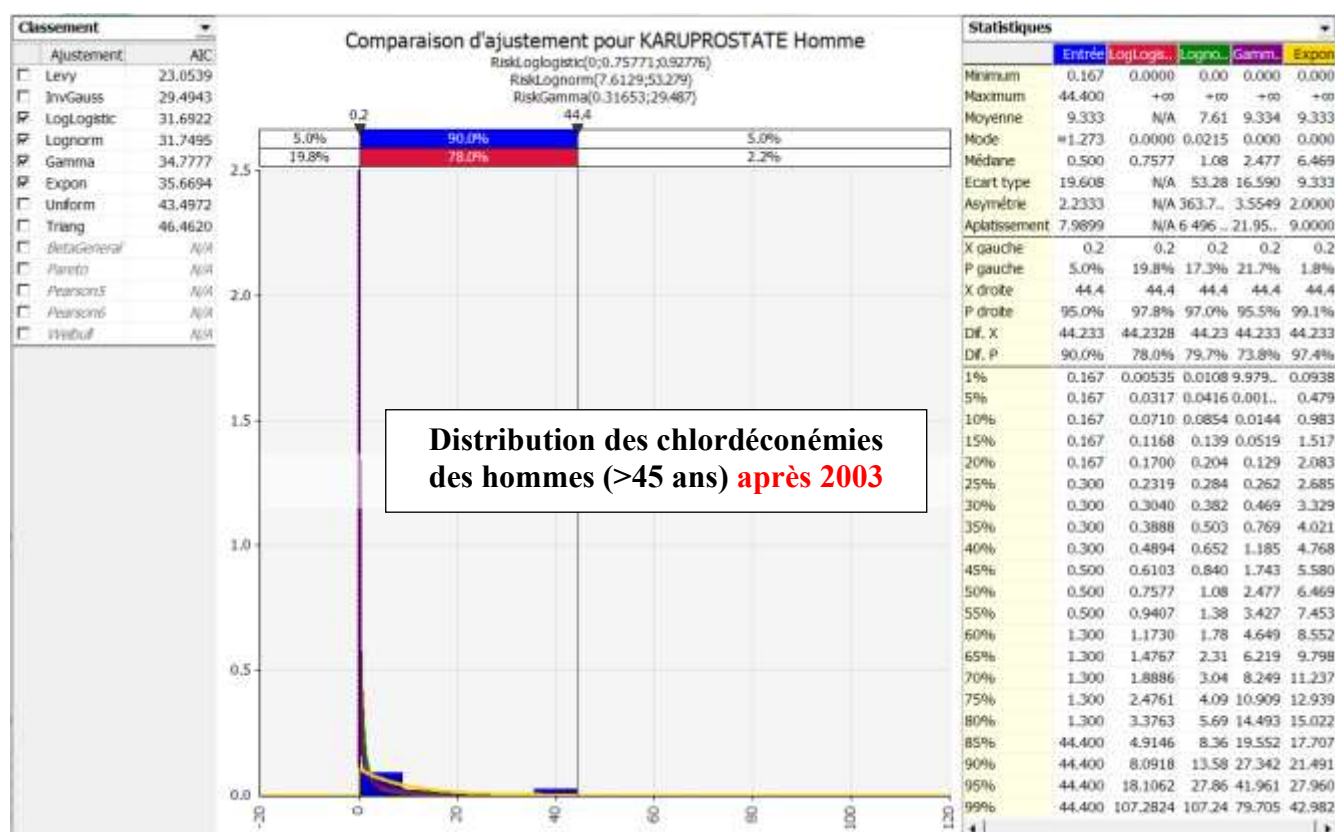
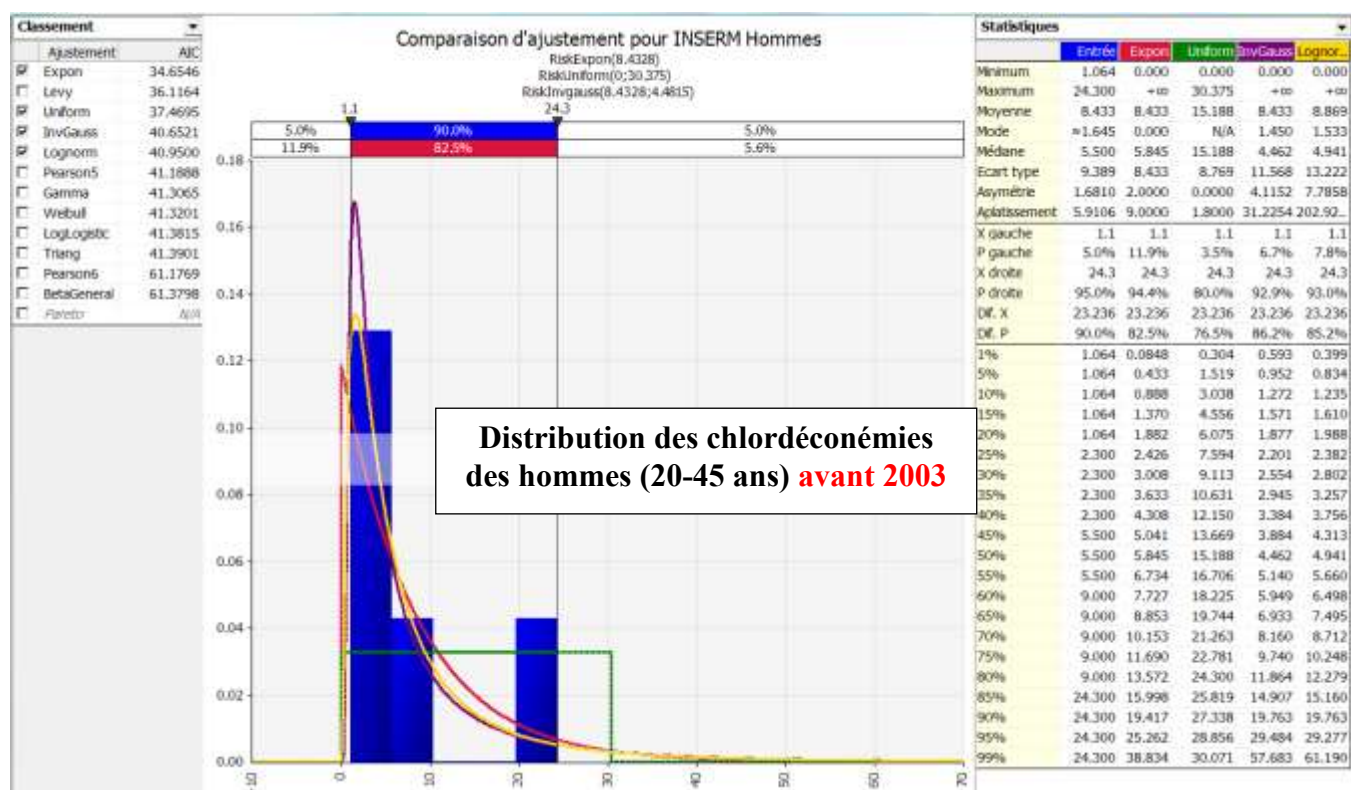


**Figure 14 : Distribution des chlordéconómies des nouveau-nés en Guadeloupe avant et après 2003**

L'ajustement des lois statistiques (liste en haut à gauche), réalisé avec le logiciel @Risk 6.2.1, est basé sur les valeurs “ $\beta M$ ”,

P25, P50, P75 et “max” présentées dans le Table 28. Les lois représentées graphiquement sont les quatre premières qui obtiennent le meilleur score AIC en excluant celles dont le 99<sup>ème</sup> percentile est supérieur à 3 fois le 99<sup>ème</sup> des données entrées. Les statistiques sont données dans la partie droite des figures.





**Figure 15 : Distribution des chlordéconómies des hommes en Guadeloupe avant et après 2003**

L'ajustement des lois statistiques (liste en haut à gauche), réalisé avec le logiciel @Risk 6.2.1, est basé sur les valeurs "BM",

P25, P50, P75 et "max" présentées dans la Table 28. Les lois représentées graphiquement sont les quatre premières qui obtiennent le meilleur score AIC en excluant celles dont le 99<sup>ème</sup> percentile est supérieur à 3 fois le 99<sup>ème</sup> des données entrées. Les statistiques sont données dans la partie droite des figures.

### **3.5.1. Expositions exprimées en doses externes**

L'AFSSA a estimé les expositions en Guadeloupe grâce aux données des enquêtes CALBAS (consommations et lieux d'approvisionnements alimentaires en Guadeloupe dans les zones dites contaminées, Basse-Terre) et RESO (concentrations de chlordécone dans les aliments selon un échantillon représentatif des habitudes de consommations et d'approvisionnements des populations martiniquaises et guadeloupéennes). Les résultats sont donnés pour différentes catégories d'âges et de zones d'habitations : les enfants de 3 à 5 ans, ceux de 6 à 11 ans et ceux de 11 à 15, puis les adultes de plus de 16 ans ; les habitants de zones contaminées en Guadeloupe et Martinique et les habitants de zones non contaminées en Martinique seulement. Il y a une estimation basse et une estimation haute de chaque niveau d'exposition moyen.

Cette étude s'intéresse à la Guadeloupe et à l'exposition des adultes et des nouveau-nés. D'une part, les études épidémiologiques disponibles sur les effets du chlordécone ont toutes été réalisées en Guadeloupe (objectif de comparer les différents résultats selon que l'on utilise les expositions internes ou externes). D'autre part, les FER développées pour l'exposition chronique à faible dose du chlordécone concernent les adultes hommes et femmes et les nouveau-nés. Selon l'évaluation de l'AFSSA, l'exposition moyenne en 2007 en Guadeloupe dans les zones géographiques dites contaminées, où vivent 25 % de la population, était de  $0,09 \mu\text{g/kg/j}$  ( $\pm 0,12 \mu\text{g/kg/j}$ ) et le taux de dépassement de la valeur seuil ( $0,5 \mu\text{g/kg/j}$ ) était de 0,2 % [0,2-0,3]. Les estimations hautes et basses sont identiques (cf. tableau 6 du rapport de l'AFSSA). L'exposition moyenne de la population guadeloupéenne hors zones contaminées (les 75 % restants) est estimée à  $0 \mu\text{g/kg/j}$  {AFSSA, 2007a}.

### **3.5.2. Populations concernées**

La FER des cancers hépatiques s'applique à tous les individus de la population quel que soit leur âge. La FER des cancers de la prostate s'applique uniquement à l'homme âgé de plus de

44 ans. La FER des atteintes rénales s'applique aux femmes de tous âges. La FER des atteintes au développement cognitif s'applique aux nouveau-nés de sexe masculin.

En Guadeloupe en 2002, selon l'INSE<sup>35</sup>, on recense environ 437 000 personnes (population exposées au risque de cancer du foie), 227 500 femmes (atteintes rénales), 72 500 hommes âgés de plus de 44 ans<sup>36</sup> (cancer de la prostate), 3 750 garçons nouveau-nés (développement cognitif). Pour l'année 2006, on utilise les effectifs donnés pour l'année 2005 plus un taux d'augmentation annuel de 1,2 %. On obtient alors les effectifs suivants : 458 000 habitants, 239 500 femmes, 76 050 hommes âgés de plus de 44 ans, 3 930 garçons nouveau-nés.

---

<sup>35</sup> Bilan démographique de la Guadeloupe en 2005. [http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref\\_id=12122](http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=12122)

<sup>36</sup> La publication précédente de l'INSEE ne donne pas les répartitions par tranche d'âge. Elles ont été calculées par nous avec les données complètes du recensement 2007, soit 34,7 % d'homme âgés de plus de 45 ans. Données INSEE disponibles à : [http://www.insee.fr/fr/themes/tableau\\_local.asp?ref\\_id=POP1B&millesime=2007&niveau=2&nivgeo=REG&codgeo=01](http://www.insee.fr/fr/themes/tableau_local.asp?ref_id=POP1B&millesime=2007&niveau=2&nivgeo=REG&codgeo=01)

### 3.6.COÛTS UNITAIRES DES IMPACTS

#### 3.6.1. Années de vie perdues par décès (DALYs)

Les DALYs sont issues des rapports de l’OMS publiés en 2014 {WHO, 2014a et 2014b}. En divisant le nombre de DALYs par le nombre de cas correspondants on obtient la valeur unitaire d’un DALY. Les DALYs pour le cancer du foie, de la prostate et des atteintes rénales sont respectivement : 21,9 an/cas, 16,5 an/cas et 26,1 an/cas.

**Table 31 : DALYs for France in year 2012 and 2002 (from {WHO, 2014a and 2014b})**

	Liver cancer	Prostate cancer	Renal dysfunction (nephrosis)
Cases (France 2012)	8 912	10 554	8 793
DALYs (France 2012)	191 800	171 735	210 277
<b>DALYs/case 2012</b>	<b>21.5</b>	<b>16.3</b>	<b>23.9</b>
Cases (France 2000)	6 930	10 907	5 681
DALYs (France 2000)	156 163	183 359	166 538
<b>DALYs/case 2000</b>	<b>22.5</b>	<b>16.8</b>	<b>29.3</b>
<b>DALYs/case 2006</b>	<b>21.9</b>	<b>16.5</b>	<b>26.1</b>

DALYs/case in 2006 is linear interpolation between DALYs/case 2000 and 2012. For example DALYs/case 2006 for liver cancer =  $\{(21.5 - 22.5) / 10 \times 6\} + 21.5 = 21.9$

#### 3.6.2. Impacts en points de QI perdus

L’approche par les DALYs et VOLY n’est pas utilisée pour les atteintes au développement cognitif, parce qu’il n’y a pas de corrélation claire entre le niveau de QI et l’espérance de vie. Il est donc difficile d’établir une relation entre point de QI perdu dans l’enfance et impact sur la mortalité. Certaines études ont montré une corrélation inverse entre le niveau de QI et le risque de mort prématuré (décès avant 50 ans), cependant l’association disparaît lorsque l’on tient compte du niveau socio-économique de la personne. A l’inverse la corrélation entre le

niveau socio-économique de la personne et le risque de mortalité prématurée n'est pas modulée par le niveau de QI {Jokela, 2009 ; Kilgour, 2010}.

Des études nord-américaines sur l'exposition au plomb des jeunes enfants ont permis de montrer un lien robuste entre la perte de point de QI à l'enfance et la perte de gain économique sur la vie entière. La valeur d'un point de QI estimé dans les études nord-américaines a été extrapolée à la France : 1 point de QI perdu égale 17 363 € (valeur 2008) {Pichery, 2011}. Cette valeur a été utilisée sans modification pour évaluer les impacts économiques liés aux expositions au mercure en Europe {Bellanger, 2013}. On assume l'hypothèse qu'elle est aussi valable pour les effets du chlordécone sur le développement cognitif. En revanche, elle a été ajustée pour l'année 2006 avec les taux d'inflation de 2006 à 2008 (INSEE), soit 16 837 €/point QI.

### 3.6.3. Synthèse

Les coûts unitaires des quatre impacts inclus dans notre étude sont présentés dans le tableau suivant.

**Table 32: Unit values for the monetarization of health impacts of chlordecone**

Health outcome	DALYs* (y/case)	VOLY** (€ <sub>2006</sub> /y)	Unit value (€ <sub>2006</sub> /case)
Liver cancer (per case)	21.9	72 411	1 587 728
Prostate cancer (per case)	16.5	72 411	1 193 886
Renal dysfunction (per case)	26.1	72 411	1 888 073
Cognitive development (per QI point)	na	na	16 837

\* Disability adjusted live year, from WHO, 2014, calculated with France data and adjusted linearly for 2006.

\*\*Value of Live Year, From Aberini et al. 2006. Mean annual value for a risk of death of 5/1000 = 41 975 £. Changed from 2002 value: 1 £ = 1.6 €, then weighted by inflation rate during 2002-2006 period in Europe = 7,8%:  $41\,975 \times 1,6 \times 1,078 = 72\,411$  €.

na: not appropriate

### **3.7.COUTS DES PROGRAMMES DE PRÉVENTION**

Les coûts de la prévention des expositions au chlordécone en Guadeloupe ne sont pas connus de manière exhaustive, notamment parce que certains coûts, comme les salaires des personnels de la fonction publique, ne sont pas comptabilisés. Seuls les coûts spécifiquement engagés dans le cadre du plan d'action sont disponibles. Les organismes d'inspection des fonctions publiques ont publié en 2012 un rapport d'évaluation du plan d'action pour les années 2008 à 2010 {CGEDD, 2011}. L'annexe 5 du rapport présente le bilan des contributions financières spécifiques au plan de prévention (cf. Table 33). Il concerne les actions réalisées en Martinique et en Guadeloupe. La population totale de ces deux îles étant à peu près équivalente, les dépenses engagées pour la Guadeloupe sont considérées comme étant la moitié des dépenses totales.

Les actions du plan chlordécone sont multiples et variées {DGS, 2008}. Leur contribution à la prévention des expositions est plus ou moins directe. Faute de connaissance quant à leur efficacité respective {DGS, 2011a} elles sont considérées comme un tout. Les dépenses de prévention sur trois ans étaient de 20,7 millions d'€ (voir Table 33), soit 6,9 M €/an et environ 3,45 M €/an pour la Guadeloupe. Cette valeur est ajustée sur un taux d'inflation de 6,01 % entre 2006 (année de référence) et 2009 (année médiane de la période 2008-2010). On obtient donc une valeur en 2006 des coûts des actions de prévention à 3,25 M €/an. Les bénéfices annuels de santé seront donc comparés au coût total des actions en Guadeloupe soit environ 3,25 M €/an.

**Table 33 : Coûts des actions du plan chlorderécone 2008-2010 (d'après : CGEDD, 2011)**

<b>Financier</b>	<b>action</b>		<b>Crédits alloués sur 3 ans</b>	<b>Crédits consommés sur 3 ans</b>
BRGM	1	Cartographie des sols contaminés	10 958	10 958
Etat	1	Cartographie des sols contaminés	124 992	245 992
ODE (M+G)	2	Cartographie des eaux contaminées	123 397	117 083
ONEMA	2	Cartographie des eaux contaminées	272 731	205 719
CR976	3	Laboratoire analyse Martinique	1 583 256	946 940
Etat	3	Laboratoire analyse Martinique	60 000	820
CG971	4	Laboratoire analyse Guadeloupe	80 000	40 000
Etat	4	Laboratoire analyse Guadeloupe	416 376	290 015
ODE (M+G)	5	Diagnostic faune aquatique	180 996	155 739
ONEMA	5	Diagnostic faune aquatique	500 164	334 976
MEDD	6	Etude traitement des sols	1 227 664	1 227 664
CR975	7	Recherche possibilité traitement	20 000	
MESR DGRI	7	Recherche possibilité traitement	706 535	74 735
ANR	8	Etude transfert sol/eau	128 830	82 539
CIRAD	8	Etude transfert sol/eau	64 932	32 050
MESR DGRI	8	Etude transfert sol/eau	256 998	172 970
MOM	8	Etude transfert sol/eau		40 000
ODE (M+G)	8	Etude transfert sol/eau	15 000	15 000
ONEMA	8	Etude transfert sol/eau	110 000	76 949
UE-FEDER	8	Etude transfert sol/eau	33 473	53 132
CR972	10	Appui méthodologique au laboratoire analyse	161 300	330 600
MESR DGRI	10	Appui méthodologique au laboratoire analyse	26 400	
ANSES	11	Evaluer les exposition alimentaire	43 711	43 711
ANSES	12	Publier l'étude TIMOUN	82 905	65 643
DGS	12	Publier l'étude TIMOUN		124 383
DGS	13	Renforcer le registre des cancers		657 963
InVS	13	Renforcer le registre des cancers	427 490	427 490
DGS	14	Créer un registre des malformations congénitales		124 573
InVS	14	Créer un registre des malformations congénitales	141 330	139 370
DGS	15	Toxicovigilance		92 133
InVS	15	Toxicovigilance	213 480	1 951
DGS	16	Comité scientifique		114 831
InVS	16	Comité scientifique	96 373	70 439
DGS	17	Diffuser les résultats de l'étude Karuprostata		106 662
DGS	18	Etude des malformations sexuelles males		30 000
Etat	20	Renforcer le contrôle des denrées alimentaires	1 869 819	868 812
DGS	21	Promouvoir les Jardins familiaux	85 000	85 000
Etat	21	Promouvoir les Jardins familiaux	6 427 773	4 972 607
DGS	22	Interdire l'usage des eaux contaminées	269 943	126 431
DGS	23	Recommandations pour les agriculteurs s	449 400	249 331
InVS	23	Recommandations pour les agriculteurs	176 649	170 904
?	25	Conseils aux agriculteurs en zone contaminée	395 145	349 000
UE-DOCU	26	aide à la décision agriculteurs	1 185 000	1 185 000
UE-FEOGA	26	aide à la décision agriculteurs	4 046 228	4 046 228
CR977	28	Mobiliser les terres en friche	500 000	110 500

Suite Table 33

<b>Financier</b>	<b>action</b>		<b>Crédits alloués sur 3 ans</b>	<b>Crédits consommés sur 3 ans</b>
Etat	29	Info consommateur origine des produits	140 000	76 198
ANR	30	Gérer le risque transfert sol/plante	137 362	137 362
CR973	30	Gérer le risque transfert sol/plante	22 800	206 900
CR974	30	Gérer le risque transfert sol/plante	50 903	156 403
INRA	30	Gérer le risque transfert sol/plante	24 300	24 300
MESR DGRI	30	Gérer le risque transfert sol/plante	708 100	403 100
MOM	30	Gérer le risque transfert sol/plante		46 900
UE-FEADER	30	Gérer le risque transfert sol/plante	93 810	93 810
UE-FEP	32	Contrôle pisciculture	170 000	40 000
?	34	Reconversion aquaculture	150 000	12 000
ANSES	36	Evaluation des Risques par l'Afssa	95 913	95 913
DGS	36	Evaluation des Risques par l'Afssa	50 000	50 000
DGS	37	Communication large public	207 000	207 000
Etat	37	Communication large public	240 000	100 000
INPES	37	Communication large public	127 025	127 025
ANSES	38	Site internet données chlordécone	31 750	31 750
DGS	38	Site internet données chlordécone	345 077	130 995
ANSES	39	Consultations publiques	58 169	58 169
Etat	39	Consultations publiques	60 000	60 000
INRA	39	Consultations publiques	15 724	15 724
ANSES	40	Coopération internationale	8 508	8 508
		<b>Total</b>	<b>25 250 689</b>	<b>20 698 900</b>



### **3.8.EVALUATION DES RISQUES DES IMPACTS ET DES COUTS SANITAIRES**

Dans ce chapitre sont présentés les résultats de l'évaluation des risques des impacts et des coûts sanitaires. Les matériels et méthodes utilisés ont été décrits aux chapitres 2.5 à 2.8. Brièvement, les risques sont obtenus en multipliant les fonctions expositions risques (cf. chapitre 3.4) par les expositions stratifiées en 5 groupes (cf. chapitre 3.5). Les impacts sont obtenus en multipliant les risques par le nombre de personnes à risque et les coûts correspondant aux impacts multipliés par les DALY et la VOLY (cf. chapitre 3.6). Les modèles complets de chaque effet du chlordécone sont présentés au chapitre 2.10.

#### **3.8.1. Sans seuil de dose**

Les résultats de l'évaluation des impacts sanitaires sans seuil à faible dose, des coûts associés et des bénéfices attribuables aux actions de prévention sont résumés dans le Table 44. Le détail des calculs est fourni, par périodes (avant et après 2003), populations (hommes, femmes, nouveau-nés) et effets (cancers du foie, de la prostate, atteintes rénales et développement cognitif) dans les Table 34 à Table 43.

Le nombre de décès par cancer du foie avant 2003 est estimé à 5,4 /an et après 2003 à 2,0 /an. Soit 3,4 décès/an évités grâce à la réduction des expositions. Pour les cancers de la prostate ces résultats sont respectivement : 2,8 et 1,0. Soit un gain de 1,8 décès/an. Pour les atteintes rénales les impacts sont respectivement de 0,10 et 0,04 soit un gain de 0,06 décès/an. Les pertes de points de QI sont respectivement de 1 173 points/an et 1 003 points/an soit un gain de 168 points/an.

Avant 2003, le coût des impacts sanitaires attribuables au chlordécone s'élève à 31,8 M €/an [de 10,6 à 64,3 M €/an]. Les impacts sur le développement cognitif sont les plus importants avec 62 % du coût annuel total, suivi par les cancers du foie (27 %), puis par les cancers de la prostate (11 %) et par les atteintes rénales (0,6 %). Après 2003, le coût des impacts s'élève 21,3 M €/an [5,8-42,8]. La part du développement cognitif dans le coût total après 2003 augmente à 79 %. Cela indique une plus faible décroissance des expositions *in utero*

comparée à la décroissance des expositions des adultes notamment les hommes. Au total, les bénéfices dus à la réduction des expositions sont estimés à 10,5 M €/an [4,8-21,5]. Ils se répartissent comme suit : cancer du foie 51 %, développement cognitif 27 %, cancer de la prostate 21 % et atteintes rénales 1,1 %. Comparé aux dépenses annuelles de prévention, estimées à 3,25 M €/an, le bénéfice annuel serait 3,2 fois plus élevé.

### **3.8.1. Avec seuil de dose**

Les résultats en tenant compte d'un seuil de dose sans effet sont résumés dans le Table 45. Les fractions d'exposition collective au-dessus du seuil de dose sans effet ( $F_{thr}$ ) sont plus élevées (de 50 à 60 %) dans la période avant 2003 qu'après (25 à 30 %). Elles sont aussi plus élevées chez les hommes (64 % puis 34 %) que chez les femmes (30 % puis 25 %). Cependant, elles ont moins baissé chez les femmes que chez les hommes. Le seuil de dose considéré comme sans effet pour les nouveau-nés étant plus bas (0,165 versus 0,5  $\mu\text{g/kg/j}$ ) les  $F_{thr}$  sont plus élevées. La réduction de la  $F_{thr}$  des nouveau-nés après 2003 est de plus faible ampleur que celle des hommes.

Le coût des impacts avant 2003 s'élève à 23,2 M €/an [6,7-46,7], soit environ 73 % du coût des impacts estimés sans seuil. Les effets sur le développement cognitif sont les plus importants avec 73 % du coût annuel total, suivi par les cancers du foie (17 %), puis par les cancers de la prostate (9 %) et par les atteintes rénales (0,3 %). Après 2003, le coût des impacts s'élève à 12,4 M €/an [2,9-24,8], soit 58 % du montant estimé pour les impacts sans seuil. La part des atteintes au développement cognitif augmente pour la même raison que précédemment.

Au total, les bénéfices dus à la réduction des expositions sont estimés à 10,8 M €/an [3,8-21,9]. Ils sont très légèrement supérieurs aux bénéfices calculés sans seuil de dose (+ 3 %). Ils se répartissent comme suit : développement cognitif 55 %, cancer du foie 29 %, cancer de la prostate 16 % et atteinte rénale 0,2 %. Comparé aux dépenses annuelles de préventions, estimées à 3,25 M €/an, le bénéfice annuel est 3,3 fois plus élevé.

### **3.8.1. Evaluation alternatives avec les données d'exposition externes**

Dans le Table 46, sont présentés les résultats de l'évaluation alternative en utilisant les données d'expositions externes (évaluation de l'AFSSA, à partir des consommations et des concentrations alimentaires) à la place des expositions internes (chlordéconémies). L'exercice

est répété avec ou sans seuil de dose comme précédemment. Il n'y a pas de données d'expositions externes pour la situation d'avant 2003. On ne peut donc pas calculer les bénéfices. Ces résultats concernent uniquement le coût des impacts pour la période après 2003 soit en 2006. Il n'y a pas de données pour l'exposition externe des nouveau-nés puisqu'ils sont exposés *in utero* via le sang maternel. Le coût total estimé avec les expositions externes est de 0,87 M €/an [0,49-1,79], cela représente 4 % du coût des impacts estimés avec les expositions internes (21,3 M €/an). Si l'on tient compte d'un seuil de dose sans effet (cf. Table 47), le coût des impacts avec les expositions externes est de 1 742 €/an [984-3 586], cela représente 0,01 % du coût des impacts estimés dans les mêmes conditions avec l'exposition interne : 12,4 M €/an [2,9-24,7].

**Table 34 : Annual impacts and costs of liver cancer in Men exposed to chlordecone in Guadeloupe before 2003**

Parameters	source	Unit	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5	Σ
ERF (lifetime exposure, oral dose)	cf. Table 27	(mg/kg/d) <sup>-1</sup>	2.69	2.69	2.69	2.69	2.69	na
CW (change in weight unit	na	μg/mg	1000	1000	1000	1000	1000	na
CF <sub>e/i</sub>	cf. chapter 3.3.6	[μg/kg/d]/[μg/l <sub>blood</sub> ]	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	na
Standard human lifetime	{US-EPA, 1988}	y	70	70	70	70	70	na
ERF (annual exposure, blood concentration)	Équation 1 et Équation 6	(μg/l <sub>blood</sub> ) <sup>-1</sup> per year	2.5E-06	2.5E-06	2.5E-06	2.5E-06	2.5E-06	na
Exposure	{Guldner, 2011}	μg/l <sub>blood</sub>	1.06	1.56	3.90	7.25	14.79	na
Excess Risk	Équation 5	(-)	2.6E-06	3.9E-06	9.6E-06	1.8E-05	3.6E-05	na
Exposure distribution	{Guldner, 2011}	(-)	9%	16%	25%	25%	25%	100%
Population	INSEE 2002	n	18 860	33 528	52 388	52 388	52 388	209 551
Impacts	Équation 7	case	0.05	0.13	0.50	0.93	1.91	3.52
DALYs	{WHO 2014a}	y/case	21.93	21.93	21.93	21.93	21.93	na
VOLY	{Alberini, 2006}	€ <sub>2006</sub> /y	72 411	72 411	72 411	72 411	72 411	na
<b>Cost of Impacts (CI)</b>	<b>Équation 10</b>	€ <sub>2006</sub>	<b>78 425</b>	<b>204 975</b>	<b>798 413</b>	<b>1 484 229</b>	<b>3 027 522</b>	<b>5 593 565</b>
Proportion of the total cost	Calculated	%	1%	4%	14%	27%	54%	100%
			<b>Mean estimate</b>	<b>Low estimate</b>	<b>High estimate</b>			
<b>CI without threshold</b>		€ <sub>2006</sub>	<b>5 593 565</b>	<b>3 758 176</b>	<b>11 449 327</b>			
<b>F<sub>thr</sub></b>	Équation 8	(-)	<b>65.1%</b>	<b>65.1%</b>	<b>65.1%</b>			
<b>CI with threshold</b>	CI × F <sub>thr</sub>	€ <sub>2006</sub>	<b>3 640 048</b>	<b>2 445 657</b>	<b>7 450 722</b>			

na: not appropriate. F<sub>thr</sub>: Fraction of cumulative exposure above threshold. Σ = the sum of results of group 1 to group5. The results highlighted in green are shown in Table 44 and Table 45. €<sub>2006</sub>: euros in 2006 value.

**Table 35 : Annual impacts and costs of liver cancer in Men exposed to chlordecone in Guadeloupe after 2003**

Parameters	source	unit	Group 1 mean estimate	Group 2 mean estimate	Group 3 mean estimate	Group 4 mean estimate	Group 5 mean estimate	Σ
ERF (lifetime exposure, oral dose)	cf. Table 27	(mg/kg/d) <sup>-1</sup>	2.69	2.69	2.69	2.69	2.69	na
CW (change in weight unit	na	μg/mg	1000	1000	1000	1000	1000	na
CF <sub>e/i</sub>	cf. chapter 3.3.6	[μg/kg/d]/[μg/l <sub>blood</sub> ]	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	na
Standard human lifetime	{US-EPA, 1988}	y	70	70	70	70	70	na
ERF (annual exposure, blood concentration)	Équation 1 et Équation 6	(μg/l <sub>blood</sub> ) <sup>-1</sup> per year	2.5E-06	2.5E-06	2.5E-06	2.5E-06	2.5E-06	na
Exposure	{Guldner, 2011}	μg/l <sub>blood</sub>	0.17	0.22	0.40	0.90	7.60	na
Excess Risk	Équation 5	(-)	4.1E-07	5.5E-07	9.8E-07	2.2E-06	1.9E-05	na
Exposure distribution	{Guldner, 2011}	(-)	13%	12%	25%	25%	25%	100%
Population	INSEE 2007	n	29 126	25 623	54 749	54 749	54 749	218 996
Impacts	Équation 7	case	0.0120	0.014	0.054	0.12	1.02	1.23
DALYs	{WHO 2014a}	y	21.93	21.93	21.93	21.93	21.93	na
VOLY	{Alberini, 2006}	€ <sub>2006</sub> /y	72 411	72 411	72 411	72 411	72 411	na
<b>Cost of Impacts (CI)</b>	<b>Équation 10</b>	€ <sub>2006</sub>	<b>19 036</b>	<b>22 428</b>	<b>85 579</b>	<b>192 554</b>	<b>1 625 444</b>	<b>1 945 042</b>
Proportion of the total cost	Calculated	%	1%	1%	4%	10%	84%	100%
			<b>Mean estimate</b>	<b>Low estimate</b>	<b>High estimate</b>			
<b>CI without threshold</b>		€ <sub>2006</sub>	<b>1 945 042</b>	<b>1 306 825</b>	<b>3 981 258</b>			
<b>F<sub>thr</sub></b>	Équation 8	(-)	<b>32.6%</b>	<b>32.6%</b>	<b>32.6%</b>			
<b>CI with threshold</b>	CI × F <sub>thr</sub>	€ <sub>2006</sub>	<b>634 507</b>	<b>426 310</b>	<b>1 298 757</b>			

na: not appropriate. F<sub>thr</sub>: Fraction of cumulative exposure above threshold. Σ = the sum of results of group 1 to group5. The results highlighted in green are shown in Table 44 and Table 45. €<sub>2006</sub>: euros in 2006 value.

**Table 36 : Annual impacts and costs of liver cancer in Women exposed to chlordecone in Guadeloupe before 2003**

Parameters	source	unit	Group 1 mean estimate	Group 2 mean estimate	Group 3 mean estimate	Group 4 mean estimate	Group 5 mean estimate	Σ
ERF (lifetime exposure, oral dose)	cf. Table 27	(mg/kg/d) <sup>-1</sup>	2.69	2.69	2.69	2.69	2.69	na
CW (change in weight unit	na	μg/mg	1000	1000	1000	1000	1000	na
CF <sub>e/i</sub>	cf. chapter 3.3.6	[μg/kg/d]/[μg/l <sub>blood</sub> ]	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	na
Standard human lifetime	{US-EPA, 1988}	y	70	70	70	70	70	na
ERF (annual exposure, blood concentration)	Équation 1 et Équation 6	(μg/l <sub>blood</sub> ) <sup>-1</sup> per year	2.5E-06	2.5E-06	2.5E-06	2.5E-06	2.5E-06	na
Exposure	{Guldner, 2011}	μg/l <sub>blood</sub>	0.32	0.62	1.70	3.05	8.05	na
Excess Risk	Équation 5	(-)	7.9E-07	1.5E-06	4.2E-06	7.5E-06	2.0E-05	na
Exposure distribution	{Guldner, 2011}	(-)	13%	12%	25%	25%	25%	100%
Population	INSEE 2002	n	29 564	27 290	56 854	56 854	56 854	227 417
Impacts	Équation 7	case	0.02	0.04	0.24	0.43	1.13	1.86
DALYs	{WHO 2014a}	y	21.93	21.93	21.93	21.93	21.93	
VOLY	{Alberini, 2006}	€ <sub>2006</sub> /y	72 411	72 411	72 411	72 411	72 411	72 411
<b>Cost of Impacts (CI)</b>	<b>Équation 10</b>	€ <sub>2006</sub>	<b>37 028</b>	<b>66 137</b>	<b>377 698</b>	<b>677 635</b>	<b>1 787 650</b>	<b>2 946 149</b>
Proportion of the total cost	Calculated	%	1%	2%	13%	23%	61%	100%
			<b>Mean estimate</b>	<b>Low estimate</b>	<b>High estimate</b>			
<b>CI without threshold</b>		€ <sub>2006</sub>	<b>2 946 149</b>	<b>1 979 444</b>	<b>6 030 399</b>			
<b>F<sub>thr</sub></b>	Équation 8	(-)	<b>34.5%</b>	<b>34.5%</b>	<b>34.5%</b>			
<b>CI with threshold</b>	CI × F <sub>thr</sub>	€ <sub>2006</sub>	<b>1 017 491</b>	<b>683 627</b>	<b>2 082 678</b>			

na: not appropriate. F<sub>thr</sub>: Fraction of cumulative exposure above threshold. Σ = the sum of results of group 1 to group5. The results highlighted in green are shown in Table 44 and Table 45. €<sub>2006</sub>: euros in 2006 value.

**Table 37 : Annual impacts and costs of liver cancer in Women exposed to chlordecone in Guadeloupe after 2003**

Parameters	source	unit	Group 1 mean estimate	Group 2 mean estimate	Group 3 mean estimate	Group 4 mean estimate	Group 5 mean estimate	Σ
ERF (lifetime exposure, oral dose)	cf. Table 27	(mg/kg/d) <sup>-1</sup>	2.69	2.69	2.69	2.69	2.69	na
CW (change in weight unit	na	μg/mg	1000	1000	1000	1000	1000	na
CF <sub>e/i</sub>	cf. chapter 3.3.6	[μg/kg/d]/[μg/l <sub>blood</sub> ]	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	na
Standard human lifetime	{US-EPA, 1988}	y	70	70	70	70	70	na
ERF (annual exposure, blood concentration)	Équation 1 et Équation 6	(μg/l <sub>blood</sub> ) <sup>-1</sup> per year	2.5E-06	2.5E-06	2.5E-06	2.5E-06	2.5E-06	na
Exposure	{Guldner, 2011}	μg/l <sub>blood</sub>	0.182		0.291	0.650	4.168	na
Excess Risk	Équation 5	(-)	4.5E-07		7.2E-07	1.6E-06	1.0E-05	na
Exposure distribution	{Guldner, 2011}	(-)	38%		12%	25%	25%	100%
Population	INSEE 2007	n	90 998		28 736	59 867	59 867	239 470
Impacts	Équation 7	case	0.04		0.021	0.10	0.61	0.77
DALYs	{WHO 2014a}	y	21.93		21.93	21.93	21.93	
VOLY	{Alberini, 2006}	€ <sub>2006</sub> /y	72 411		72 411	72 411	72 411	
<b>Cost of Impacts (CI)</b>	<b>Équation 10</b>	€ <sub>2006</sub>	<b>64 656</b>		<b>32 668</b>	<b>152 068</b>	<b>975 042</b>	<b>1 159 778</b>
Proportion of the total cost	Calculated	%	6%	0%	3%	13%	84%	100%
			<b>Mean estimate</b>	<b>Low estimate</b>	<b>High estimate</b>			
<b>CI without threshold</b>		€ <sub>2006</sub>	<b>1 224 435</b>	<b>822 667</b>	<b>2 506 264</b>			
<b>F<sub>thr</sub></b>	Équation 8	(-)	<b>26.1%</b>	<b>26.1%</b>	<b>26.1%</b>			
<b>CI with threshold</b>	CI × F <sub>thr</sub>	€ <sub>2006</sub>	<b>319 122</b>	<b>214 410</b>	<b>653 203</b>			

na: not appropriate. F<sub>thr</sub>: Fraction of cumulative exposure above threshold. Σ = the sum of results of group 1 to group5. The results highlighted in green are shown in Table 44 and Table 45. €<sub>2006</sub>: euros in 2006 value.



**Table 38 : Annual impacts and costs of prostate cancer in Men > 44 y exposed to chlordecone in Guadeloupe before 2003**

Parameters	source	unit	Group 1 mean estimate	Group 2 mean estimate	Group 3 mean estimate	Group 4 mean estimate	Group 5 mean estimate	Σ
ERF (lifetime exposure, absolute risk)	cf. Table 27	$(\mu\text{g}/\text{l}_{\text{blood}})^{-1}$	0.00190	0.00190	0.00190	0.00190	0.00190	na
Standard human lifetime	{US-EPA, 1988}	y	70	70	70	70	70	na
ERF (annual exposure, absolute risk)	=ERF/70 yr.	$(\mu\text{g}/\text{l}_{\text{blood}})^{-1}$ per year	2.71E-05	2.71E-05	2.71E-05	2.71E-05	2.71E-05	na
Exposure	{Guldner, 2011}	$\mu\text{g}/\text{l}_{\text{blood}}$	1.06	1.56	3.90	7.25	14.79	na
Excess Risk	Équation 5	(-)	2.89E-05	4.25E-05	1.06E-04	1.97E-04	4.01E-04	na
Exposure distribution	{Guldner, 2011}	(-)	9%	16%	25%	25%	25%	100%
Population	INSEE 2002	n	6 531	11 611	18 141	18 141	18 141	72 566
Impacts (New case)	Équation 7	case	0.189	0.493	1.920	3.570	7.282	13.5
Impacts (death)	{Joachim, 2013}	1 death for 4,7 cases	0.039	0.103	0.401	0.745	1.519	2.8
DALYs	{WHO 2014}	y	16.5	16.5	16.5	16.5	16.5	
VOLY	{Alberini, 2006}	€ <sub>2006</sub> /y	72411	72411	72411	72411	72411	
<b>Cost of Impacts (CI)</b>	<b>Équation 10</b>	€ <sub>2006</sub>	<b>46 996</b>	<b>122 829</b>	<b>478 408</b>	<b>889 267</b>	<b>1 813 550</b>	<b>3 351 048</b>
Proportion of the total cost	Calculated	%	1%	4%	14%	27%	54%	100%
			<b>Mean estimate</b>	<b>Low estimate</b>	<b>High estimate</b>			
<b>CI without threshold</b>		€ <sub>2006</sub>	<b>3 351 048</b>	<b>913 922</b>	<b>6 876 177</b>			
<b>F<sub>thr</sub></b>	Équation 8	(-)	65.1%	65.1%	65.1%			
<b>CI with threshold</b>	CI × F <sub>thr</sub>	€ <sub>2006</sub>	<b>2 180 716</b>	<b>594 741</b>	<b>4 474 716</b>			

na: not appropriate. F<sub>thr</sub>: Fraction of cumulative exposure above threshold. Σ = the sum of results of group 1 to group5. The results highlighted in green are shown in Table 44 and Table 45. €<sub>2006</sub>: euros in 2006 value.

**Table 39 : Annual impacts and costs of prostate cancer in Men > 44 y exposed to chlordecone in Guadeloupe after 2003**

Parameters	source	unit	Group 1 mean estimate	Group 2 mean estimate	Group 3 mean estimate	Group 4 mean estimate	Group 5 mean estimate	Σ
ERF (lifetime exposure, absolute risk)	cf. Table 27	$(\mu\text{g}/\text{l}_{\text{blood}})^{-1}$	0.00190	0.00190	0.00190	0.00190	0.00190	na
Standard human lifetime	{US-EPA, 1988}	y	70	70	70	70	70	na
ERF (annual exposure, absolute risk)	=ERF/70 yr.	$(\mu\text{g}/\text{l}_{\text{blood}})^{-1}$ per year	2.71E-05	2.71E-05	2.71E-05	2.71E-05	2.71E-05	na
Exposure	{Guldner, 2011}	$\mu\text{g}/\text{l}_{\text{blood}}$	1.06	1.56	3.90	7.25	14.79	na
Excess Risk	Équation 5	(-)	2.89E-05	4.25E-05	1.06E-04	1.97E-04	4.01E-04	na
Exposure distribution	{Guldner, 2011}	(-)	9%	16%	25%	25%	25%	100%
Population	INSEE 2007	n	10 114	8 898	19 012	19 012	19 012	76 049
Impacts (New case)	Équation 7	case	0.046	0.054	0.206	0.464	3.921	4.7
Impacts (death)	{Joachim, 2013}	1 death per 4,7 cases	0.010	0.011	0.043	0.097	0.818	1.0
DALYs	{WHO 2014}	y	16.5	16.5	16.5	16.5	16.5	
VOLY	{Alberini, 2006}	€ <sub>2006</sub> /y	72411	72411	72411	72411	72411	
<b>Cost of Impacts (CI)</b>	<b>Équation 10</b>	€ <sub>2006</sub>	<b>11 440</b>	<b>13 478</b>	<b>51 428</b>	<b>115 710</b>	<b>976 595</b>	<b>1 168 650</b>
Proportion of the total cost	Calculated	%	1%	1%	4%	10%	84%	100%
			<b>Mean estimate</b>	<b>Low estimate</b>	<b>High estimate</b>			
<b>CI without threshold</b>		€ <sub>2006</sub>	<b>1 168 650</b>	<b>318 723</b>	<b>2 398 010</b>			
<b>F<sub>thr</sub></b>	Équation 8	(-)	32.6%	32.6%	32.6%			
<b>CI with threshold</b>	CI × F <sub>thr</sub>	€ <sub>2006</sub>	<b>381 234</b>	<b>103 973</b>	<b>782 273</b>			

na: not appropriate. F<sub>thr</sub>: Fraction of cumulative exposure above threshold. Σ = the sum of results of group 1 to group5. The results highlighted in green are shown in Table 44 and Table 45. €<sub>2006</sub>: euros in 2006 value.

**Table 40 : Annual impacts and costs of renal dysfunction in Women exposed to chlordecone in Guadeloupe before 2003**

Parameters	source	unit	Group 1 mean estimate	Group 2 mean estimate	Group 3 mean estimate	Group 4 mean estimate	Group 5 mean estimate	Σ
ERF (external dose)	cf. Table 27	(mg/kg/d) <sup>-1</sup>	0.0022	0.0022	0.0022	0.0022	0.0022	na
CW (change in weight unit)	na	μg/mg	1000	1000	1000	1000	1000	na
CF <sub>e/i</sub>	Chapter 3.3.6	[μg/kg/d]/[μg/l <sub>blood</sub> ]	<b>0.06</b>	<b>0.06</b>	<b>0.06</b>	<b>0.06</b>	<b>0.06</b>	na
ERF (internal dose)	Équation 6	(μg/l <sub>blood</sub> ) <sup>-1</sup>	1.41E-07	1.4E-07	1.4E-07	1.4E-07	1.4E-07	na
Exposure	{Guldner, 2011}	μg/l <sub>blood</sub>	0.3205	0.6202	1.7000	3.0500	8.0461	na
Excess Risk	Équation 5	(-)	4.5E-08	8.7E-08	2.4E-07	4.3E-07	1.1E-06	na
Exposure distribution	{Guldner, 2011}	(-)	13%	12%	25%	25%	25%	na
population	INSEE 2002	n	29 564	27 290	56 854	56 854	56 854	227 417
Impacts (I)	Équation 7	case	0.00133	0.00238	0.01361	0.02442	0.06441	0.106
DALYs	{WHO 2014}	y	26.07	26.07	26.07	26.07	26.07	
VOLY	{Alberini, 2006}	€ <sub>2006</sub> /y	72 411	72 411	72 411	72 411	72 411	
<b>Cost of Impacts (CI)</b>	<b>Équation 10</b>	€ <sub>2006</sub>	<b>2 519</b>	<b>4 499</b>	<b>25 694</b>	<b>46 098</b>	<b>121 610</b>	<b>200 421</b>
Proportion of the total cost	Calculated	%	1%	2%	13%	23%	61%	100%
			<b>Mean estimate</b>	<b>Low estimate</b>	<b>High estimate</b>			
<b>CI without threshold</b>		€ <sub>2006</sub>	<b>200 421</b>	<b>17 329</b>	<b>500 336</b>			
<b>F<sub>thr</sub></b>	Équation 8	(-)	34.5%	34.5%	34.5%			
<b>CI with threshold</b>	CI × F <sub>thr</sub>	€ <sub>2006</sub>	<b>69 218</b>	<b>5 985</b>	<b>172 798</b>			

na: not appropriate. F<sub>thr</sub>: Fraction of cumulative exposure above threshold. Σ = the sum of results of group 1 to group5. The results highlighted in green are shown in Table 44 and Table 45. €<sub>2006</sub>: euros in 2006 value.

**Table 41 : Annual impacts and costs of renal dysfunction in Women exposed to chlordecone in Guadeloupe after 2003**

Parameters	source	unit	Group 1 mean estimate	Group 2 mean estimate	Group 3 mean estimate	Group 4 mean estimate	Group 5 mean estimate	Σ
ERF (external dose)	cf. Table 27	(mg/kg/d) <sup>-1</sup>	0.0022	0.0022	0.0022	0.0022	0.0022	na
CW (change in weight unit)	na	μg/mg	1000	1000	1000	1000	1000	na
CF <sub>e/i</sub>	Chapter 3.3.6	[μg/kg/d]/[μg/l <sub>blood</sub> ]	<b>0.06</b>	<b>0.06</b>	<b>0.06</b>	<b>0.06</b>	<b>0.06</b>	na
ERF (internal dose)	Équation 6	(μg/l <sub>blood</sub> ) <sup>-1</sup>	1.41E-07	1.41E-07	1.4E-07	1.4E-07	1.4E-07	na
Exposure	{Guldner, 2011}	μg/l <sub>blood</sub>	0.1818	0.1818	0.2909	0.6500	4.1677	na
Excess Risk	Équation 5	(-)	2.6E-08	2.6E-08	4.1E-08	9.2E-08	5.9E-07	na
Exposure distribution	{Guldner, 2011}	(-)	38%	0%	12%	25%	25%	100%
population	INSEE 2007	n	90 998		28 736	59 867	59 867	239 470
Impacts (I)	Équation 7	case	0.00233		0.00118	0.00548	0.03513	0.0441
DALYs	{WHO 2014}	y	26.07		26.07	26.07	26.07	
<b>VOLY</b>	{Alberini, 2006}	€ <sub>2006</sub> /y	72 411		72 411	72 411	72 411	
<b>Cost of Impacts (CI)</b>	<b>Équation 10</b>	€ <sub>2006</sub>	<b>4 398</b>		<b>2 222</b>	<b>10 345</b>	<b>66 330</b>	<b>83 296</b>
Proportion of the total cost	Calculated	%	5%	0%	3%	12%	80%	100%
			<b>Mean estimate</b>	<b>Low estimate</b>	<b>High estimate</b>			
<b>CI without threshold</b>		€ <sub>2006</sub>	<b>83 296</b>	<b>7 202</b>	<b>207 942</b>			
<b>F<sub>thr</sub></b>	Équation 8	(-)	26.1%	26.1%	26.1%			
<b>CI with threshold</b>	CI × F <sub>thr</sub>	€ <sub>2006</sub>	<b>21 709</b>	<b>1 877</b>	<b>54 196</b>			

na: not appropriate. F<sub>thr</sub>: Fraction of cumulative exposure above threshold. Σ = the sum of results of group 1 to group5. The results highlighted in green are shown in Table 44 and Table 45. €<sub>2006</sub>: euros in 2006 value.

**Table 42 : Annual impacts and costs of cognitive development in boys born to Women exposed to chlordecone in Guadeloupe before 2003**

Parameters	source	unit	Group 1 mean estimate	Group 2 mean estimate	Group 3 mean estimate	Group 4 mean estimate	Group 5 mean estimate	$\Sigma$
ERF	{Boucher 2013}	IQ-lost per $\mu\text{g}/\text{l}_{\text{cord-blood}}$	0.320	0.320	0.320	0.320	0.320	na
Exposure (blood cord newborn)	{Guldner 2011}	$\mu\text{g}/\text{l}_{\text{cord-blood}}$	0.394	0.394	0.547	0.950	2.107	na
Excess Risk	Équation 5	IQ-lost	0.126	0.126	0.175	0.304	0.674	na
Exposure distribution	{Guldner 2011}	(-)	39%	0%	11%	25%	25%	100%
Population (newborn boy)	INSEE 2002	(-)	1 461		412	937	937	<b>3 747</b>
Impacts	Équation 7	IQ loss per yr	184		72	285	632	1 173
Cost / QI point	{Pichery, 2011}	$\text{€}_{2006}/\text{IQ}$	16 837		16 837	16 837	16 837	
<b>Cost of impacts</b>	<b>Équation 10</b>	$\text{€}_{2006}$	<b>3 100 279</b>		<b>1 214 488</b>	<b>4 794 843</b>	<b>10 635 117</b>	<b>19 744 726</b>
Proportion of the total cost	Calculated	%	16%	0%	6%	24%	54%	100%
			<b>Mean estimate</b>	<b>Low estimate</b>	<b>High estimate</b>			
<b>CI without threshold</b>		$\text{€}_{2006}$	<b>19 744 726</b>	<b>3 948 945</b>	<b>39 489 453</b>			
<b>F<sub>thr</sub></b>	Équation 8	(-)	<b>85.7%</b>	<b>85.7%</b>	<b>85.7%</b>			
<b>CI with threshold</b>	$\text{CI} \times \text{F}_{\text{thr}}$	$\text{€}_{2006}$	<b>16 922 241</b>	<b>3 384 448</b>	<b>33 844 482</b>			

na: not appropriate. F<sub>thr</sub>: Fraction of cumulative exposure above threshold.  $\Sigma$  = the sum of results of group 1 to group5. The results highlighted in green are shown in Table 44 and Table 45.  $\text{€}_{2006}$ : euros in 2006 value.

**Table 43 : Annual impacts and costs of cognitive development in boys born to Women exposed to chlordecone in Guadeloupe after 2003**

Parameters	source	unit	Group 1 mean estimate	Group 2 mean estimate	Group 3 mean estimate	Group 4 mean estimate	Group 5 mean estimate	$\Sigma$
FER	{Boucher 2013}	IQ-lost per $\mu\text{g}/\text{l}_{\text{cord-blood}}$	0.320	0.320	0.320	0.320	0.320	na
Exposure (blood cord newborn)	{Guldner 2011}	$\mu\text{g}/\text{l}_{\text{cord-blood}}$	0.394	0.394	0.547	0.950	2.107	na
Risk	Équation 5	IQ-lost	0.126	0.126	0.175	0.304	0.674	na
Exposure distribution	{Guldner 2011}	(-)	39%	0%	0%	25%	25%	100%
Population (newborn boy)	INSEE 2007	(-)	2829			118	982	<b>3929</b>
Impacts	Équation 7	IQ loss per yr	170			9	824	1003
Cost / QI point	{Pichery, 2011}	€ <sub>2006</sub> /IQ	16837			16837	16837	
<b>Cost of impacts</b>	<b>Équation 10</b>	€ <sub>2006</sub>	<b>2 862 084</b>			<b>154 876</b>	<b>13 869 775</b>	<b>16 886 735</b>
Proportion of the total cost	Calculated	%	17%	0%	0%	1%	82%	100%
			<b>Mean estimate</b>	<b>Low estimate</b>	<b>High estimate</b>			
<b>CI without threshold</b>		€ <sub>2006</sub>	<b>16 886 735</b>	<b>3 377 347</b>	<b>33 773 471</b>			
<b>F<sub>thr</sub></b>	Équation 8	(-)	<b>65.05%</b>	<b>65.05%</b>	<b>65.05%</b>			
<b>CI with threshold</b>	$\text{CI} \times \text{F}_{\text{thr}}$	€ <sub>2006</sub>	<b>10 984 514</b>	<b>2 196 903</b>	<b>21 969 027</b>			

na: not appropriate. F<sub>thr</sub>: Fraction of cumulative exposure above threshold.  $\Sigma$  = the sum of results of group 1 to group 5. The results highlighted in green are shown in Table 44 and Table 45. €<sub>2006</sub>: euros in 2006 value.

**Table 44: Health impacts, annual costs and benefits from reducing exposures to chlordecone in Guadeloupe (Without threshold)**

Health outcome	Main factor of variation	population at risk	Period of exposure measurement	n	Impact (mean estimate)	CI low (€)	CI mean (€)	CI high (€)	Proportion (mean estimate)
Liver cancer	Conversion from external exposure to internal exposure	All	<2003	436 968	5.4	5 738 000	8 540 000	17 480 000	27%
			≥2003	458 465	2.0	2 129 000	3 169 000	6 488 000	15%
			Annual benefit		<b>-3.4</b>	3 609 000	<b>5 371 000</b>	10 992 000	<b>51%</b>
Prostate cancer	IC <sub>95%</sub> of RR	Men > 44 years	<2003	72 566	2.8	914 000	3 351 000	6 876 000	11%
			≥2003	76 049	1.0	319 000	1 169 000	2 398 000	5%
			Annual benefit		<b>-1.8</b>	595 000	<b>2 182 000</b>	4 478 000	<b>21%</b>
Renal dysfunction	BMD <sub>10-HED</sub>	Women	<2003	227 417	0.10	17 000	200 000	500 000	0.63%
			≥2003	239 470	0.04	7 000	83 000	208 000	0.39%
			Annual benefit		<b>-0.06</b>	<b>10 000</b>	<b>117 000</b>	<b>292 000</b>	<b>1.1%</b>
Cognitive development	Equivalence between QI point and ASQ point	Male new born	<2003	3 747	1 173	3 949 000	19 745 000	39 489 000	62%
			≥2003	3 929	1 003	3 377 000	16 887 000	33 773 000	79%
			Annual benefit		<b>-168</b>	572 000	<b>2 858 000</b>	5 716 000	<b>27%</b>
Total			<2003			<b>10 618 000</b>	<b>31 836 000</b>	<b>64 345 000</b>	100%
			≥2003			<b>5 832 000</b>	<b>21 308 000</b>	<b>42 867 000</b>	100%
			Annual benefit			<b>4 786 000</b>	<b>10 528 000</b>	<b>21 478 000</b>	100%

Population effective (n) are 2002 census data for the first period of time and 2006 census data for second period. € are expressed in 2006 value. Impacts are expressed in number of death, except for cognitive development where the impacts are expressed in QI point lost. CI = Cost of Impacts (include only the value of disability adjusted life year lost).

**Table 45: Health impacts, annual costs and benefits from reducing exposures to chlordecone in Guadeloupe (With threshold)**

Health outcome	Main source of variation	population at risk	Period of exposure measurement	n	F <sub>thr</sub>	Impact	CI low (€)	CI mean (€)	CI high (€)	Proportion (mean estimate)
<b>Liver cancer</b>	Conversion from external exposure to internal exposure	All	<2003	436 968	47.3%	2.5	2 715 000	4 041 000	8 272 000	17%
			≥2003	458 465	29.6%	0.6	629 000	936 000	1 917 000	8%
			Annual benefit			-2.0	2 086 000	<b>3 105 000</b>	6 355 000	29%
<b>Prostate cancer</b>	IC <sub>95%</sub> of RR	Men > 44 years	<2003	72 566	63.8%	1.8	583 000	2 137 000	4 385 000	9%
			≥2003	76 049	33.9%	0.3	108 000	397 000	814 000	3%
			Annual benefit			-1.5	475 000	<b>1 740 000</b>	3 571 000	16%
<b>Renal dysfunction</b>	BMD <sub>10-HED</sub>	Women	<2003	227 417	30.9%	0.033	5 000	62 000	154 000	0.3%
			≥2003	239 470	25.2%	0.011	2 000	21 000	52 000	0.2%
			Annual benefit			-0.022	3 000	<b>41 000</b>	102 000	0.4%
<b>Cognitive development</b>	Equivalence between QI point and ASQ point	Male new born	<2003	3 747	85.7%	1005.1	3 384 000	16 922 000	33 844 000	73%
			≥2003	3 929	65.0%	652.4	2 197 000	10 985 000	21 969 000	89%
			Annual benefit			-352.7	1 187 000	<b>5 937 000</b>	11 875 000	55%
<b>Total</b>			<2003				<b>6 687 000</b>	<b>23 162 000</b>	<b>46 655 000</b>	100%
			≥2003				<b>2 936 000</b>	<b>12 339 000</b>	<b>24 752 000</b>	100%
			Annual benefit				<b>3 751 000</b>	<b>10 823 000</b>	<b>21 903 000</b>	100%

Population effective (n) are 2002 census data for the first period of time and 2006 census data for second period. F<sub>thr</sub>: are the collective exposure fraction above threshold (for adults threshold = 0.5 µg/kg/j; for pregnant woman and effect on child development (cognitive) = 0.165 µg/kg/j). Impact are expressed in number of death (mean estimate), except for cognitive development where the impacts are expressed in QI point lost (mean estimate). CI = Cost of Impacts (include only the value of life year lost). € are in 2006 value.



**Table 46 : Costs of impacts with external or internal exposure (without threshold)**

Health outcome	Cost of impacts calculated with external exposures			Cost of impacts calculated with internal exposures			Ratios of means estimates
	Low estimate (€)	Mean estimate (€)	High estimate (€)	Low estimate (€)	Mean estimate (€)	High estimate (€)	
Liver cancer	434 000	646 000	1 323 000	2 129 000	3 169 000	6 488 000	20.4%
Prostate cancer	56 000	205 000	421 000	319 000	1 169 000	2 398 000	17.5%
Renal dysfunction	2 000	20 000	50 000	7 000	83 000	208 000	24.1%
Cognitive development	na	na	na	3 377 000	16 887 000	33 773 000	na
<b>Total</b>	<b>492 000</b>	<b>871 000</b>	<b>1 794 000</b>	<b>5 832 000</b>	<b>21 308 000</b>	<b>42 867 000</b>	<b>4.1%</b>

Na: not appropriate. Results with internal dose are duplicated from Table 44 for comparison purposes. € are in 2006 value.  
 External exposure is estimated by combination of chlordecone concentration in food and individual food consumption. Internal exposure is measured by blood chlordecone concentration (cord blood for new-born).

**Table 47 : Costs of impacts with external or internal exposure (with threshold)**

Health outcome	Cost of impacts with external exposures			Cost of impacts with internal exposures			Ratios of means estimates
	Low estimate (€)	Mean estimate (€)	High estimate (€)	Low estimate (€)	Mean estimate (€)	High estimate (€)	
Liver cancer	869	1 293	2 646	629 000	936 000	1 917 000	0.14%
Prostate cancer	112	410	841	108 000	397 000	814 000	0.10%
Renal dysfunction	3	40	99	2 000	21 000	52 000	0.19%
Cognitive development	na	na	na	2 197 000	10 985 000	21 969 000	na
<b>Total</b>	<b>984</b>	<b>1 742</b>	<b>3 586</b>	<b>2 936 000</b>	<b>12 339 000</b>	<b>24 752 000</b>	<b>0.01%</b>

Na: not appropriate. Results with internal dose are duplicated from Table 45 for comparison purposes. € are in 2006 value.  
 External exposure is estimated by combination of chlordecone concentration in food and individual food consumption. Internal exposure is measured by blood chlordecone concentration (cord blood for new-born).  
 Threshold doses are 0,5 µg/kg/d for adults and 0.165 µg/kg/d for pregnant woman, but the effect is on child development.

### 3.9. ANALYSE DE SENSIBILITE

#### 3.9.1. Fonction de distribution et valeurs paramétriques

##### 3.9.1.1. Fonctions expositions risques (FER)

Les valeurs utilisées pour caractériser la distribution des valeurs possibles pour chacune des 4 FER sont présentées en Table 48.

Pour les cancers du foie, la FER est la moyenne géométrique de 5  $BMD_{HED}$  obtenue avec quatre modèles différents dont un chez les souris femelles (modèles multistage non contraint) et les quatre autres chez les souris mâles (Logistic, Multistage-cancer1, Probit et Quantal linear). Il est difficile de dire quelle est la « vraie » fonction de distribution dans un tel cas. Le logiciel BMDS2.4.0 ayant servi à modéliser les BMD fournit les paramètres (moyenne, écart type, borne inférieure et borne supérieure) pour le facteur de pente (Figure 7 ; Figure 8 ; Figure 9 ; Figure 10 ; Figure 11) mais pas pour la BMD. A défaut d'informations pertinentes, les trois fonctions sont testées (cf. chapitre méthodologique) : normale, triangulaire et uniforme. Pour la fonction normale les paramètres secondaires (définition empirique des paramètres de la fonction) sont le 5<sup>ème</sup> percentile et le 95<sup>ème</sup> percentile, c'est-à-dire la borne inférieure et la borne supérieure autour de la FER (cf. Table 48). La borne inférieure dérive de la plus grande des 5 BMD entrant dans la BMD moyenne, la borne supérieure dérive de la plus petite des 5 BMD entrant dans la BMD moyenne (cf. Table 21 et Table 22). De fait, les bornes supérieures et inférieures de cette FER sont un peu différentes de celles présentées pour l'évaluation des risques (Table 27), où elles étaient calculées avec les valeurs minimales et maximales du  $FC_{e/i}$ . Pour la fonction triangulaire les paramètres sont : la moyenne, le minimum et le maximum, ils sont substitués par les paramètres secondaires : la FER, sa borne inférieure et sa borne supérieure (cf. Table 48). Pour la fonction uniforme les paramètres sont le minimum et le maximum, qui sont substitués par la borne inférieure et la borne supérieure de la FER (cf. Table 48).

Pour les cancers de la prostate, l'étude princeps a utilisé un modèle logistique multivarié pour estimer les Odds Ratio {Multignier, 2010}. La FER dérivant de ces OR devrait suivre une

fonction logistique sauf que les expositions (rappel : la FER est égale à l'OR-1 divisé par la différence d'exposition entre le groupe témoins et le groupe exposé) sont plutôt de forme log-normale (cf. Figure 15). Là encore il est difficile de dire quelle est la « vraie » fonction de distribution de la FER. Dans ce cas, trois fonctions sont testées : normale, triangulaire et uniforme. Pour la fonction normale les paramètres secondaires sont le 5<sup>ème</sup> percentile et le 95<sup>ème</sup> percentile, c'est-à-dire la borne inférieure et la borne supérieure autour de la FER (cf. Table 48). Elles dérivent des intervalles de confiance à 95 % autour de l'OR (cf. IC<sub>95%</sub> dans le Table 15). Pour la fonction triangulaire les paramètres sont : la moyenne le minimum et le maximum, ils seront substitués par les paramètres secondaires ; la FER, sa borne inférieure et sa borne supérieure (cf. Table 48). Pour la fonction uniforme les paramètres sont le minimum et le maximum, qui seront substitués par la borne inférieure et la borne supérieure de la FER (cf. Table 48).

Pour la perte de point de QI, l'étude princeps a utilisé un modèle de régression linéaire multivarié {Boucher, 2013}. La loi normale serait donc appropriée mais on n'en connaît pas les paramètres. Comme précédemment les trois fonctions par défaut sont testées. Pour la fonction normale, les paramètres secondaires sont le 5<sup>ème</sup> percentile et le 95<sup>ème</sup> percentile, c'est-à-dire la borne inférieure et la borne supérieure autour de la FER (cf. Table 48). Comme l'étude princeps ne fournit pas les Intervalles de Confiance à 95 % autour des estimateurs, on a choisi empiriquement de faire varier la FER dans un facteur 10. La borne inférieure est égale à la valeur centrale divisée par 5, la borne supérieure égale la valeur centrale multipliée par 2. Pour la fonction triangulaire les paramètres sont : la moyenne, le minimum et le maximum. Ils sont substitués par les paramètres secondaires ; la FER, sa borne inférieure et sa borne supérieure (cf. Table 48). Pour la fonction uniforme les paramètres sont le minimum et le maximum, qui seront substitués par la borne inférieure et la borne supérieure de la FER (cf. Table 48).

Pour les atteintes rénales, la FER dérive de la BMD fournie par le modèle « log-Logistic restricted » (Table 25). Le logiciel BMDS2.4.0 ayant servi à modéliser les BMD fournit les paramètres (moyenne, écart type, borne inférieure et borne supérieure) pour le facteur de pente (cf. Figure 12) mais pas pour la BMD qui sont pour la fonction log-logistic : Gamma (emplacement de la distribution) ; bêta (échelle de la distribution >0) alpha (forme de la distribution >0). A défaut de connaître la fonction de distribution on testera les trois fonctions : normale, triangulaire et uniforme. Pour la fonction normale les paramètres

secondaires (définition empirique des paramètres de la fonction) sont le 5<sup>ème</sup> percentile et le 95<sup>ème</sup> percentile, c'est-à-dire la borne inférieure et la borne supérieure autour de la FER (cf. Table 48). La borne inférieure dérive de la plus grande des BMD acceptables (cf. Table 25), la borne supérieure dérive de la plus petite des BMD acceptables (idem). Pour la fonction triangulaire les paramètres sont : la moyenne, le minimum et le maximum, ils sont substitués par les paramètres secondaires : la FER, sa borne inférieure et sa borne supérieure (cf. Table 48). Pour la fonction uniforme les paramètres sont le minimum et le maximum, qui sont substitués par la borne inférieure et la borne supérieure de la FER (cf. Table 48).

**Table 48 : Distribution functions and parameters of the ERFs**

Endpoint	unit	Distribution functions	Lower bound	ERF	Upper bound
<b>Liver cancer</b>	(mg/kg/d) <sup>-1</sup>	Normal, triangle or uniform	<b>1.570</b>	<b>2.692</b>	<b>3.328</b>
<b>Prostate cancer</b>	(µg/l <sub>blood</sub> ) <sup>-1</sup>	Normal, triangle or uniform	<b>0.0005</b>	<b>0.0019</b>	<b>0.0039</b>
<b>IQ</b>	IQpoint/µg/l <sub>blood-cord</sub>	Normal, triangle or uniform	<b>-0.06</b>	<b>-0.32</b>	<b>-0.64</b>
<b>Renal lesions</b>	(mg/kg/d) <sup>-1</sup>	Normal, triangle or uniform	<b>0.00019</b>	<b>0.0022</b>	<b>0.0055</b>

### 3.9.1.2. Facteur de conversion ( $FC_{e/i}$ )

Le facteur de conversion  $FC_{e/i}$  est dans la même situation que les FER : on ne connaît pas la « vraie » fonction de distribution ni les paramètres de cette fonction. Dans ce cas, les trois fonctions par défaut sont testées (cf. chapitre méthodologique) : normale, la triangulaire et uniforme. Pour la fonction normale les paramètres secondaires sont le 5<sup>ème</sup> percentile et le 95<sup>ème</sup> percentile, c'est-à-dire la borne inférieure et la borne supérieure autour du  $FC_{e/i}$ . La borne inférieure dérive de la plus longue demi-vie sanguine du chlordécone chez l'homme : 192 j,  $FC_{e/i} = 0,043$  (µg/kg/j)/(µg/l). La borne supérieure dérive de la plus courte demi-vie sanguine du chlordécone chez l'homme 63 j,  $FC_{e/i} = 0,131$  (µg/kg/j)/(µg/l). La valeur centrale dérive de la moyenne des deux valeurs précédentes : 127,5 j,  $FC_{e/i} = 0,064$  (µg/kg/j)/(µg/l). Pour la fonction triangulaire les paramètres sont : la moyenne, le minimum et le maximum, ils sont substitués par les paramètres secondaires : la valeur centrale, la borne inférieure et la

borne supérieure. Pour la fonction uniforme les paramètres sont le minimum et le maximum, qui sont substitués par la borne inférieure et la borne supérieure.

### 3.9.1.3.Expositions

Les fonctions de distribution des expositions sont connues grâce au travail d'ajustement réalisé avec l'outil @RISK (chapitre 3.5.2.2 et Figure 13, Figure 14, Figure 15). Parmi toutes les fonctions dont l'ajustement n'est pas douteux (critère @Risk : test du chi carré ou test de Kolmogorov-Smirnov ou test de Anderson-Darling non significatifs), on choisit celle dont l'AIC est le plus petit (critère de parcimonie) et qui estime une valeur de 99<sup>ème</sup> percentile la plus proche du 99<sup>ème</sup> percentile des données d'entrées (critère d'ajustement empirique). Pour l'exposition des femmes au chlordécone avant 2003 c'est la fonction uniforme et après 2003 c'est la fonction exponentielle (Figure 13). Il en va de même pour les hommes (Figure 15). Pour les nouveau-nés c'est la fonction uniforme avant et après 2003 (Figure 14). Les paramètres de la fonction uniforme sont la valeur minimale (paramètre 1) et la valeur maximale de la distribution (paramètre 2). Le paramètre de la fonction exponentielle est la valeur moyenne de la distribution (paramètre 1).

**Table 49 : Distribution functions and parameters of chlordecone exposures in Guadeloupe**

Population category	unite	Distribution function	Parameter 1	Parameter 2
<b>Women before 2003</b>	µg/l	Uniform	0.00	20.75
<b>Women after 2003</b>	µg/l	Exponential	4.21	
<b>New-born before 2003</b>	µg/l <sub>cord-blood</sub>	Uniform	0.00	4.63
<b>New-born before 2003</b>	µg/l <sub>cord-blood</sub>	Uniform	0.00	4.63
<b>Men before 2003</b>	µg/l	Uniform	0.00	30.75
<b>Men after 2003</b>	µg/l	Exponential	9.33	

### 3.9.1.4.DALYs

On ne connaît pas les fonctions de distribution ni les paramètres des valeurs. Dans ce cas, trois fonctions par défaut sont testées : normale, la triangulaire et uniforme. Pour la fonction normale les paramètres secondaires sont le 5<sup>ème</sup> percentile et le 95<sup>ème</sup> percentile, c'est-à-dire la borne inférieure et la borne supérieure autour de la DALY. Dans une étude publiée en 2005, les auteurs ont calculé les facteurs d'incertitudes autour des valeurs DALYs pour une cinquantaine d'effets indésirables des substances chimiques {Huijbregts, 2005}. Pour les cancers de la prostate et du foie, le facteur d'incertitude est de 1,4. Une valeur identique est obtenue pour les néphroses ou néphrites (Facteur d'incertitude = 1,4). On a donc considéré que les valeurs DALYs varient de  $\pm 40\%$ . La borne inférieure est égale à la valeur centrale divisée par 1,4. La borne supérieure est égale à la valeur centrale multipliée par 1,4 (Table 50). Pour la fonction triangulaire les paramètres sont : la moyenne, le minimum et le maximum, ils sont substitués par les paramètres secondaires : valeur centrale, borne inférieure et borne supérieure. Pour la fonction uniforme les paramètres sont le minimum et le maximum, qui sont substitués par la borne inférieure et la borne supérieure.

Dans l'étude qui établit la valeur d'un point de QI perdu en France, il n'y a pas d'intervalle de confiance autour de la valeur centrale. Pour cette valeur nous avons donc appliqué le même facteur d'incertitude que celui des valeurs DALYs : 1,4. La valeur de la borne inférieure est donc de 12 026 €/point de QI et celle de la borne supérieure est de 23 572 (Table 50).

**Table 50 : Distribution functions and parameters of the DALYs**

Endpoint	Unit	Distribution function	Lower bound	DALYs	Upper bound
<b>Liver cancer</b>	year/case	Normal, triangle or uniform	16	22	31
<b>Renal dysfunction</b>	year/case	Normal, triangle or uniform	19	26	37
<b>Prostate cancer</b>	year/case	Normal, triangle or uniform	12	16	23
<b>IQ point lost</b>	€/IQpoint	Normal, triangle or uniform	12 026	16 837	23 572

### 3.9.1.5. VOLY

On ne connaît pas la vraie fonction de distribution de la valeur VOLY utilisée. A défaut on teste trois lois de probabilités : normale, triangulaire, uniforme. Les valeurs paramétriques sont : la valeur moyenne, les bornes inférieures et supérieures. Les données sont celles du Table 2 : **moyenne 72 411 €<sub>2006</sub>/an, borne inférieure 38 090 €<sub>2006</sub>/an, borne supérieure 162 735 €<sub>2006</sub>/an.**

### 3.9.2. Sensibilité du coût des impacts aux variables d'entrées

La valeur du coefficient de corrélation de Spearman (CCS) indique la sensibilité du coût de l'impact (sortie du modèle) à chacune des variables d'entrées (variables utilisées pour calculer le coût). Les résultats sont présentés dans les Table 51 (distributions normales), Table 53 (distributions triangulaires), Table 55 (distributions uniforme). Les statistiques de simulations d'échantillons et la représentation graphique de la distribution de chaque variable sont présentées dans les : Table 52 (distributions normales), Table 54 (distributions triangulaires), Table 56 (distributions uniforme).

Quelle que soit l'hypothèse prise quant à la fonction de distribution des variables d'entrées dont on ne connaît pas la vraie fonction de distribution, l'exposition est la variable qui a la plus forte influence sur le coût des impacts (Table 51 ; Table 53 ; Table 55). On note une exception où la variable FER est un peu plus fortement corrélée aux coûts des impacts (CCS = 0,61) que la variable exposition (CCS = 0,58). Il s'agit du coût des atteintes rénales chez les femmes avant 2003 (cf. Table 53).

A la seconde place on trouve soit la VOLY (cancer du foie), soit la FER (cancer de la prostate, atteintes rénales et perte de point de QI). La troisième place est occupée soit par la VOLY (cancer de la prostate et atteintes rénales) soit par le facteur de conversion  $FC_{e/i}$  (cancer du foie). La quatrième place revient soit au  $FC_{e/i}$  (atteintes rénales) soit à la FER (cancer du foie). Enfin la cinquième place est, quel que soit l'effet, occupée par la DALY.

Dans les modèles de coûts des impacts sans seuil de dose, l'exposition détermine fortement les résultats. C'est aussi la variable dont l'étendue est la plus grande. Les actions de préventions mise en place en Guadeloupe ont eu pour effet de réduire l'exposition moyenne des différentes catégories de population. Cependant, elles n'ont pas modifié sensiblement

l'étendue des expositions de la population, notamment les valeurs maximales n'ont pour ainsi dire pas changées. Une des explications réside probablement dans le caractère ponctuel de fortes expositions que peuvent engendrer la consommation occasionnelle d'aliments fortement pollués (pêche de loisir, jardins potagers individuels, dons familiaux ou amicaux, vente sur les bords de route). Ceci relevant principalement des comportements individuels il est difficile de concevoir des actions publiques pour lutter contre ces expositions. Néanmoins nos travaux révèlent l'intérêt pour la santé publique de réfléchir plus profondément à ces aspects.

D'autre part, ces résultats d'analyse de sensibilité, en désignant l'exposition comme variable majoritairement déterminante, laissent penser que ce ne sont pas les hypothèses d'études qui ont influencé globalement les résultats. Les variables construites spécifiquement pour cette étude : FER,  $FC_{e/i}$ , et dans une moindre mesure DALYs et VOLY jouent un rôle secondaire dans l'estimation du coût des impacts. Ce constat confère une certaine robustesse aux résultats présentés dans les chapitres précédents.



**Table 51: Spearman correlation coefficient between variables and cost of impacts (default distribution function: normal)**

Endpoints	Exposure	VOLY*	FC <sub>e/i</sub> *	FER*	DALYs*
Liver cancer in men before 2003	0.74	0.40	-0.33	0.22	0.20
Liver cancer in men after 2003	0.86	0.31	-0.23	0.14	0.14
Liver cancer in women before 2003	0.74	0.39	-0.32	0.21	0.19
Liver cancer in women after 2003	0.86	0.32	-0.23	0.16	0.15
Renal dysfunction (women) before 2003	0.63	0.33	-0.26	0.49	0.16
Renal dysfunction (women) after 2003	0.78	0.29	-0.24	0.39	0.14
Prostate cancer (men) before 2003	0.70	0.37	na	0.46	0.19
Prostate cancer (men) after 2003	0.83	0.29	na	0.36	0.15
IQ point lost (newborns) before 2003	0.76	na	na	0.53	0.19
IQ point lost (newborns) before after2003	0.87	na	na	0.40	0.16

\* Distribution functions are unknown for these variables, default the normal one was chosen. na: not appropriate.

The color shades indicate the decreasing relative rank of each variables: 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup>, 4<sup>th</sup> and 5<sup>th</sup>.

**Table 52: @RISK simulation statistics and graphics (default distribution function: normal)**








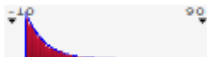









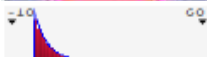









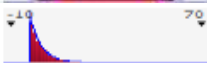
















Variable	endpoint	Graphical distribution	Min	Moy	Max	5%	95%
FER			0.58	2.45	4.41	1.57	3.31
FC <sub>e/i</sub>			0.10	15.54	35.04	7.63	23.50
Men exp. before 2003			0.000	15.574	30.748	1.627	29.323
DALYs			7	23	40	16	31
VOLY			892	100 621	237 224	39 715	162 068
FER			0.70	2.44	4.30	1.56	3.32
FC <sub>e/i</sub>			0.21	15.59	32.49	7.78	23.49
Men exp. after 2003			0.000	9.333	81.547	0.464	28.008
DALYs			7	23	41	16	31
VOLY			41	100 865	226 062	39 411	162 789
FER	Liver cancer		0.46	2.45	4.39	1.56	3.33
FC <sub>e/i</sub>			0.17	15.52	32.89	7.60	23.51
Women exp. before 2003			0	10	21	1	20
DALYs			6	23	39	16	31
VOLY			1 325	101 429	253 018	39 537	162 163
FER			0.67	2.45	4.67	1.57	3.33
FC <sub>e/i</sub>			0.68	15.48	34.47	7.59	23.36
Women exp. after 2003			0.000	4.290	55.195	0.219	12.857
DALYs			3	23	39	16	31
VOLY			100	100 964	243 570	40 184	163 572

Table 52: Continued

Variable	endpoint	Graphical distribution	Min	Moy	Max	5%	95%
FER	Renal dysfunction		0.000	0.014	0.046	0.003	0.025
FC <sub>e/i</sub>			0.14	15.56	30.91	7.68	23.46
Women exp. before 2003			0	10	21	1	20
DALYs			8	28	49	19	36
VOLY			61	100	274	39 009	163 772
FER			0.00	0.01	0.04	0.00	0.03
FC <sub>e/i</sub>			0.03	15.49	34.64	7.53	23.50
Women exp. after 2003			0.000	4.208	60.146	0.224	12.580
DALYs			8	28	46	19	36
VOLY			417	101 129	240 047	39 129	162 523
FER	Prostate cancer		0.000	0.0023	0.0062	0.0007	0.0040
Men exp. before 2003			0.001	15.418	30.747	1.462	29.259
DALYs			4	17	30	12	23
VOLY			24	100 708	230 323	39 645	162 589
FER			0.000	0.0023	0.0059	0.0007	0.0039
Men exp. after 2003			0.001	9.446	109.419	0.474	28.205
DALYs			4	17	30	12	23
VOLY			356	101 329	251 130	40 365	162 246
FER	IQ lost		0.0004	0.3635	1.1391	0.0940	0.6421
Newborn exp. before 2003			0.000	2.307	4.625	0.219	4.390
€2006/IQ			3 011	17 828	32 426	11 979	23 624
FER			0.000	0.3600	1.0074	0.0952	0.6355
Newborn exp. after 2003			0.00	4.78	57.00	0.26	14.29
€2006/IQ			2 230	17 795	31 963	12 051	23 628





















**Table 53: Spearman correlation coefficient between variables and cost of impacts (default distribution function: triangular)**

Endpoints	Exposure	VOLY*	FC <sub>ei</sub> *	FER*	DALYs*
Liver cancer in men before 2003	0.74	0.42	-0.32	0.21	0.18
Liver cancer in men after 2003	0.86	0.32	-0.24	0.17	0.12
Liver cancer in women before 2003	0.86	0.32	-0.24	0.17	0.12
Liver cancer in women after 2003	0.86	0.33	-0.24	0.14	0.17
Renal dysfunction (women) before 2003	0.58	0.3	-0.23	0.61	0.16
Renal dysfunction after 2003	0.72	0.27	-0.19	0.51	0.12
Prostate cancer (men) before 2003	0.69	0.39	Na	0.48	0.18
Prostate cancer after 2003	0.81	0.31	Na	0.39	0.13
IQ point lost (boys newborns) before 2003	0.74	na	Na	0.55	0.22
IQ point lost before after2003	0.85	na	Na	0.44	0.15



















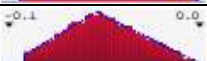





\* Distribution functions are unknown for these variables, default the triangular one was chosen. na : not appropriate.

The color shades indicate the decreasing relative rank of each variables: 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup>, 4<sup>th</sup> and 5<sup>th</sup>.

**Table 54: @RISK simulation statistics and graphics (default distribution function: triangular)**

Variables	Endpoint	Graphical distribution	Min	Moy	Max	5%	95%
FER			1.15	2.50	3.65	1.56	3.33
FC <sub>e/i</sub>			4.18	15.49	27.02	7.74	23.40
Men exp. before 2003			0.005	15.425	30.749	1.560	29.218
DALYs			13	23	34	16	31
VOLY			16 622	94 674	194 956	38 129	163 237
FER	Liver cancer		1.17	2.49	3.68	1.56	3.33
FC <sub>e/i</sub>			4.04	15.45	26.87	7.43	23.29
Men exp. after 2003			0.003	9.468	84.162	0.487	28.016
DALYs			12	23	34	16	31
VOLY			17 408	94 374	194 903	37 594	162 954
FER			1.13	2.50	3.68	1.56	3.33
FC <sub>e/i</sub>			4.15	15.57	26.96	7.75	23.48
Women exp. before 2003			0	10	21	1	20
DALYs			13	23	34	16	31
VOLY			16 402	94 251	194 927	38 430	161 874
FER			1.13	2.50	3.68	1.58	3.32
FC <sub>e/i</sub>			4.08	15.52	27.05	7.60	23.51
Women exp. after 2003			0.000	4.225	39.884	0.225	12.546
DALYs			13	23	34	16	31
VOLY			15 467	94 190	194 813	37 890	163 776

**Table 52: continued**

Variables	Effects	Graphical distribution	Min	Moy	Max	5%	95%
<b>FER</b>	<b>Renal dysfunction</b>		0.00	0.01	0.03	0.00	0.02
<b>FC<sub>e/i</sub></b>			4.10	15.51	26.93	7.64	23.41
<b>Women exp. before 2003</b>			0	10	21	1	20
<b>DALYs</b>			15	27	41	19	37
<b>VOLY</b>			16 790	94 541	194 103	37 927	162 284
<b>FER</b>	<b>Prostate cancer</b>		0.00	0.01	0.03	0.00	0.03
<b>FC<sub>e/i</sub></b>			4.13	15.48	26.88	7.60	23.47
<b>Women exp. after 2003</b>			0.001	4.246	46.521	0.201	12.789
<b>DALYs</b>			15	27	41	19	37
<b>VOLY</b>			16 687	94 469	195 701	38 132	162 789
<b>FER</b>	<b>IQ lost</b>		0.0000	0.0022	0.0047	0.0006	0.0039
<b>Men exp. before 2003</b>			0.000	15.331	30.747	1.578	29.151
<b>DALYs</b>			9	17	26	12	23
<b>VOLY</b>			15 516	94 909	195 339	37 674	163 547
<b>FER</b>			0.0000	0.0022	0.0047	0.0005	0.0039
<b>Men exp. after 2003</b>	<b>IQ lost</b>		0.001	9.332	82.609	0.467	28.003
<b>DALYs</b>			9	17	26	12	23
<b>VOLY</b>			16 490	94 137	195 837	37 449	162 664
<b>FER</b>			0.00	0.35	0.77	0.08	0.64
<b>Newborn exp. before 2003</b>			0.001	2.308	4.625	0.247	4.390
<b>€2006/IQ</b>	<b>IQ lost</b>		9 649	17 619	26 279	11 999	23 557
<b>FER</b>			0.00	0.35	0.78	0.08	0.64
<b>Newborn exp. after 2003</b>			0.00	4.74	42.01	0.25	14.03
<b>€2006/IQ</b>			9 602	17 597	26 304	12 115	23 555

**Table 55: Spearman correlation coefficient between variables and cost of impacts (default distribution function: uniform)**

Endpoints	Exposure	VOLY*	FC <sub>ei</sub> *	FER*	DALYs*
Liver cancer in men before 2003	0.77	0.41	-0.32	0.21	0.19
Liver cancer in men after 2003	0.88	0.31	-0.25	0.16	0.14
Liver cancer in women before 2003	0.76	0.39	-0.31	0.21	0.20
Liver cancer in women after 2003	0.88	0.30	-0.22	0.16	0.15
Renal dysfunction (women) before 2003	0.62	0.33	-0.24	0.56	0.16
Renal dysfunction after 2003	0.76	0.26	-0.20	0.46	0.12
Prostate cancer (men) before 2003	0.73	0.36	Na	0.48	0.18
Prostate cancer after 2003	0.84	0.27	Na	0.37	0.14
IQ point lost (boys newborns) before 2003	0.75	na	Na	0.56	0.2
IQ point lost before after2003	0.87	na	Na	0.42	0.15

\* Distribution functions are unknown for these variables, default the uniform one was chosen. na: not appropriate.

The color shades indicate the decreasing relative rank of each variables: 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup>, 4<sup>th</sup> and 5<sup>th</sup>.

**Table 56: @RISK simulation statistics and graphics (default distribution function: uniform)**








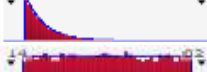









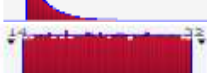









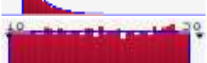
















Variables	Endpoint	Graphical distribution	Min	Moy	Max	5%	95%
<b>FER</b>			1.57	2.45	3.33	1.66	3.24
<b>FC<sub>e/i</sub></b>			7.63	15.56	23.42	8.38	22.64
<b>Men exp. before 2003</b>			0.002	15.267	30.750	1.606	29.132
<b>DALYs</b>			16	23	31	16	30
<b>VOLY</b>			38 099	100 319	162 724	44 275	156 395
<b>FER</b>	<b>Liver cancer</b>		1.571	2.448	3.328	1.657	3.239
<b>FC<sub>e/i</sub></b>			7.629	15.541	23.424	8.401	22.657
<b>Men exp. after 2003</b>			0.000	9.293	81.526	0.498	28.016
<b>DALYs</b>			16	23	31	16	30
<b>VOLY</b>			38 092	100 342	162 732	44 291	156 944
<b>FER</b>			1.571	2.445	3.328	1.653	3.240
<b>FC<sub>e/i</sub></b>			7.629	15.570	23.422	8.401	22.670
<b>Women exp. before 2003</b>			0	10	21	1	20
<b>DALYs</b>			16	23	31	16	30
<b>VOLY</b>			38 095	100 789	162 735	44 381	156 632
<b>FER</b>			1.571	2.449	3.328	1.656	3.240
<b>FC<sub>e/i</sub></b>			7.628	15.509	23.422	8.451	22.600
<b>Women exp. after 2003</b>			0.001	4.139	39.508	0.210	12.313
<b>DALYs</b>			16	23	31	16	30
<b>VOLY</b>			38 091	100 430	162 718	44 278	156 403



Table 56: continued

Variables	Effects	Graphical distribution	Min	Moy	Max	5%	95%
FER	Renal dysfunction		0.001	0.013	0.025	0.002	0.024
FC <sub>e/i</sub>			7.629	15.531	23.423	8.491	22.679
Women exp. before 2003			0	10	21	1	20
DALYs			19	28	37	19	35
VOLY			38 109	100 218	162 710	44 368	156 585
FER			0.001	0.013	0.025	0.002	0.024
FC <sub>e/i</sub>			7.628	15.546	23.424	8.442	22.629
Women exp. after 2003			0.001	4.256	41.228	0.228	12.807
DALYs			19	28	37	19	36
VOLY			38 099	100 384	162 733	43 968	156 704
FER	Prostate cancer		0.0005	0.0022	0.0039	0.0007	0.0037
Men exp. before 2003			0.002	15.260	30.750	1.376	29.299
DALYs			12	17	23	12	23
VOLY			38 091	100 887	162 713	44 628	156 722
FER			0.0005	0.0022	0.0039	0.0007	0.0037
Men exp. after 2003			0.002	9.265	78.769	0.504	27.880
DALYs			12	17	23	12	22
VOLY			38 106	100 122	162 727	44 264	156 293
FER	IQ lost		0.064	0.350	0.640	0.092	0.611
Newborn exp. before 2003			0.001	2.304	4.625	0.226	4.394
€2006/IQ			12 027	17 844	23 572	12 584	23 039
FER			0.0641	0.3512	0.6400	0.0919	0.6125
Newborn exp. after 2003			0.00	4.81	59.64	0.25	14.28
€2006/IQ			12 028	17 814	23 571	12 617	22 998

## 4. DISCUSSION

La discussion est surtout orientée vers les méthodes d'évaluation des risques. Lorsque c'est possible, les résultats obtenus sont comparés à d'autres et discutés. Cependant les objectifs de cette thèse étant principalement méthodologiques il est primordial d'analyser et discuter les choix, les critères et les méthodes utilisés avant les résultats. La discussion est organisée selon le même plan que les chapitres précédents : analyse du mode d'action et sélection des dangers, méthodes pour la dérivation des fonctions expositions-risques, FER pour les cancers de la prostate et du foie, FER pour le développement cognitif, données d'expositions utilisées, monétarisation des impacts sanitaires, analyse bénéfice risque au travers du coût des impacts et du coût des actions de prévention.

### 4.1. ANALYSE DU MODE D'ACTION

L'inventaire descriptif des modes d'action du chlordécone n'a pas mis en œuvre une analyse systématique de la qualité scientifique des études, ni de la pertinence des résultats pour l'homme. C'est un processus long, itératif, impliquant la mise en place d'un comité d'experts et qui s'affranchit difficilement d'une part de subjectivité. Indépendamment du raffinement des cadres d'analyses proposés par des instances internationales réunissant de grands experts du domaine {Boobis, 2008 ; IPCS, 2007 ; Julien, 2009}, des faiblesses restent encore importantes parmi lesquelles figurent le rôle du jugement d'expert et la nécessité des conclusions binaires (oui/non) {Guyton, 2008}. En réponse aux critiques formulées par Guyton et al., des auteurs ont indiqué que les guides avaient pour seule vocation de structurer une démarche systématique et transparente. Ils conviennent qu'ils n'ont pas pour rôle de prescrire ou définir des critères objectifs permettant de juger de la compatibilité d'un mode d'action chez l'homme : *« It is not the role of the framework to explicitly prescribe criteria for adequacy of the weight of evidence; indeed, the range and complexity of such information precludes the feasibility of a prescriptive exercise. Rather, the guidance for conducting mode*

*of action/human relevance analysis has continually highlighted the importance of scientific judgment and weight of evidence evaluation... » {Meek, 2008}.*

Concernant la validité scientifique des travaux sur le mode d'action du chlordécone, on a considéré que les études publiées dans des revues scientifiques internationales avec comité de lecture ont un niveau de qualité scientifique suffisant. On ne peut pas garantir une exhaustivité absolue, mais toutes les références correspondant aux critères sont présentées dans les tableaux de résultats. Concernant la pertinence des résultats pour l'homme, la plus part des effets du chlordécone étudiés chez l'animal ont été d'abord observés chez l'homme. De plus, en raison des grandes similitudes de pharmacocinétique du chlordécone chez l'homme et l'animal il est peu probable que les mécanismes expliquant ces effets chez les mammifères soient différents chez l'homme. Les critères ayant permis de sélectionner les effets dont le mécanisme d'action est possible à faible dose, pour ensuite dériver une fonction exposition risque linéaire à faible dose, se veulent le plus objectifs possibles. Toute la démarche d'évaluation des risques, qui consiste à tirer le meilleur parti des données disponibles, repose sur des choix « arbitraires ». Ce qui les rend acceptables et qui leur confère un caractère scientifique c'est qu'ils sont explicites. On peut donc en apprécier l'impact ou l'influence sur le résultat final.

Les études disponibles sur les modes d'actions toxiques du chlordécone sont nombreuses et majoritairement anciennes. Pléthoriques dans le domaine des effets neurologiques et hépatiques, elles sont lacunaires dans les autres domaines. Par exemple, il y plus d'études sur la potentialisation synergique de l'hépatotoxicité des halométhanés par le chlordécone que sur n'importe quel autre registre de toxicité du chlordécone seul. Les études disponibles étant principalement orientées vers la compréhension des mécanismes sous-jacents aux effets toxiques aigus, notamment observés chez les ouvriers intoxiqués à Hopewell, des informations fondamentales manquent encore. Par exemple, la néphrotoxicité chronique du chlordécone chez le rat a été montrée en 1976 et 1979 {NCI, 1976 ; Larson, 1979 }. Pourtant, il a fallu attendre une trentaine d'années avant que d'autres chercheurs s'intéressent à en comprendre le mécanisme. Sobel *et al.*, indiquent que les atteintes rénales résulteraient du déclenchement de maladies auto-immunes chez la souris prédisposée ((NZB×NZW)F1), car ils ne se produisent pas dans une souche non prédisposée (BALB/c) {Sobel, 2006}. Cela pourrait ne pas résulter d'un mécanisme lié aux ER car les atteintes rénales et l'hypertrophie utérine sont mal corrélées dans cette étude {Sobel, 2005}. Comparé à l'estradiol sur le même

modèle murin, le chlordécone s'avère partiellement mimétique des effets de l'estradiol {Wang, 2007b ; Wang, 2007a ; Wang, 2008}. D'autres études ont montré que le chlordécone est œstrogénique sans pour autant emprunter la voie de signalisation classique {Das, 1998 ; Das, 1997 ; Heinz, 1987 ; Ray, 2007}. Quoiqu'il en soit, on ne connaît pas encore le mécanisme d'action du chlordécone sur les reins ou sur le déclenchement des maladies auto-immunes comme le Lupus Erythémateux Systémique. Cet effet est pourtant considéré comme le plus sensible (effet critique) et fonde les valeurs de références pour la sécurité sanitaire.

L'inadéquation entre la production de connaissances sur les effets toxiques et les incertitudes qui pèsent sur la décision en sécurité sanitaire n'est pas spécifique au chlordécone. Récemment des outils de dépistage à haut rendement des interactions gènes / protéines / maladies humaines ont été mis au point {Audouze, 2011 ; Audouze, 2010}. Dans le cas du chlordécone, cet outil a permis d'identifier 45 gènes modulés par le chlordécone (données présentées dans l'Annexe 2, don de Audouze K.). La cible la plus probable (score 930 sur une étendue de 1 à 1000) du chlordécone est l'ESR1 (récepteur œstrogène 1) (localisation : 6q25.1) principalement associé aux cancers du sein, à l'athérosclérose, à l'augmentation de la réponse aux traitements hormonaux substitutifs et aux infarctus (OMIM : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>). La seconde cible (score 856) est le CYP2B6 (localisation : 19q13.2) que le chlordécone partage avec le phénobarbital. La troisième est le LTF (localisation : 3p21.31) dont le produit protéique, la lactotransferrine, joue un rôle majeur dans l'homéostasie du fer, dans la défense contre les infections, l'activité anti-inflammatoire, la croissance et la différenciation cellulaire et la protection contre le développement et la diffusion métastatique des cancers. Globalement, on note une bonne cohérence entre ces résultats *in silico* et les cibles cellulaires identifiées *in vitro*. Toutefois, les effets étudiés *in vivo* chez l'animal ne sont pas complets au regard des facultés de liaisons du chlordécone. Les recherches épidémiologiques récentes sont pertinentes mais insuffisantes puisqu'aucune ne s'est intéressée au cancer du sein, aux maladies auto-immunes, aux problèmes cardiovasculaires ou neurologiques, jusqu'à présent.

Notre cadre d'analyse des modes d'actions s'adapte bien au problème récurrent des informations incomplètes ou manquantes parce qu'il se base sur une approche multicritère. Les modes d'actions sélectionnés peuvent être très étudiés (ATPase cérébrale) ou très peu (promotion de l'angiogenèse). Par sa capacité à exploiter au maximum les informations disponibles, ce cadre d'analyse serait donc sensible et spécifique. Toutefois, le fait de résumer

un grand nombre d'informations complexes en une seule note valant 0 ou 1 pour 8 critères, est forcément une activité où la subjectivité prend sa part. Pour éviter que sa place soit trop importante on se base uniquement sur les informations principales données par chaque étude. En faisant cela on peut craindre que moins il y a d'études disponibles plus le mécanisme aura des chances d'être sélectionné. Ce n'est pas ce que montrent nos résultats où, par exemple, l'augmentation des lymphocytes B à relativement faible dose dans une étude n'est pas sélectionnée alors que l'angiogenèse, également montrée dans une seule étude est sélectionnée. Se limiter aux objectifs principaux de chaque étude et aux seules informations explicites et positives n'élimine pas toute subjectivité. En outre, cela nous prive d'un critère pourtant très important qui est celui de la variabilité des réponses à un mode d'action donné. Ce point n'est jamais investigué en tant que tel dans les études.

La variabilité inter individuelle de sensibilité chez l'homme est un aspect fondamental dans le passage entre un seuil biologique individuel et un seuil populationnel. En théorie tout effet toxique, même mutagène, connaît un seuil biologique individuel. Or, c'est plus en raison de ce potentiel de variabilité interindividuelle, qu'en raison des caractéristiques du mécanisme de cancérogénèse que l'on considère les effets mutagènes comme étant sans seuil en population {Crump, 1976}. Le NRC recommande maintenant d'inclure un facteur 25 [de 10 à 50] dans les fonctions dose réponse des cancérogènes pour tenir compte de la susceptibilité inter individuelle {Finkel, 2014}. En matière de toxicité il existe aussi une grande variabilité inter individuelle. Par exemple, le polymorphisme génétique d'enzymes impliqués dans la détoxification engendre une variabilité inter individuelle qui dépasse très largement le facteur 10 généralement utilisé pour tenir compte de cette incertitude {Ginsberg, 2009a ; Ginsberg, 2009b ; Ginsberg, 2009c}. Une analyse détaillée des données de toxicocinétique concernant plusieurs centaines de substances médicamenteuses a montré qu'un facteur 10, sous-estime la variabilité, dans toutes les classes d'âge, du métabolisme hépatique et de l'élimination rénale {Dorne, 2007}. Même lorsque des données comme celles-ci existent, il est difficile de savoir jusqu'à quel point elles ont effectivement capturé l'étendue de la variabilité de sensibilité dans l'espèce humaine. Par exemple, nous avons noté une variabilité d'un facteur 50 dans l'affinité du chlordécone pour les récepteurs alpha de l'œstrogène (ER $\alpha$ ) de différents tissus du corps humain et une variabilité d'un facteur 20 pour un même tissu (Rein et sein). Ces résultats proviennent de lignées cellulaires tumorales dans lesquelles les ER ont été transfectés. Ils ne nous disent pas la véritable étendue de l'affinité relative du chlordécone pour les ER dans les tissus sains. Notons également que la prise en compte de ce critère aurait

probablement conduit à sélectionner des effets comme les atteintes à la fertilité et l'induction de maladies auto-immunes qui sont en partie liées à la signalisation œstrogénique. En incluant ce critère dans la grille d'analyse on peut donc craindre une perte de spécificité notamment concernant la fertilité. Des oligospermies et l'altération des paramètres de qualité spermatique ont été observées chez les ouvriers fortement intoxiqués à Hopewell et ont disparu rapidement après cessation des expositions {Guzelian, 1992}. Dans une cohorte de femmes enceintes exposées à faibles doses de chlordécone aux Antilles Françaises, des effets sur les issues de grossesses sont corrélés au taux de chlordécone sanguin mais aucune atteinte à la fertilité des mères ni aucun signe de tératogénicité n'a été rapporté jusqu'à présent {Boucher, 2013 ; Dallaire, 2012 ; Kadhel, 2014}. La chlordéconémie est corrélée au risque de prématurité. On évoque un mécanisme hormonale qui pourrait moduler le déclenchement de l'accouchement {Cordier, 2014}. Dans cette population, aucune corrélation n'a été retrouvée entre la chlordéconémie des hommes d'âge moyen et le taux d'hormones stéroïdes circulantes. En revanche le DDE est associé à la baisse de la dehydrotestostérone et à l'augmentation des hormones lutéinisantes. Le PCB 153 est associé à l'augmentation de l'androsténone et de l'estrone {Emeville, 2013}.

Bien que ses mécanismes d'actions n'aient pas été étudiés, nous avons ajouté dans notre tableau de notation un effet potentiel sur le développement du système nerveux central et sur le myocarde. Notre hypothèse découle d'abord de l'effet du chlordécone sur l'inhibition des jonctions lacunaires. Chez l'être humain, elles se situent principalement dans le système nerveux central, le cœur, le foie, la rétine, les vaisseaux sanguins et les muscles lisses. Elles permettent : la compartimentation cellulaire lors du développement, le maintien de l'homéostasie tissulaire, le maintien du pH intracellulaire, le comportement synchronisé des cellules, l'amplification de la réponse hormonale (couplage métabolique), la transmission de signaux (couplage électrique) {Caldwell, 1992}. On peut également évoquer la baisse des ATPase particulièrement marquée au niveau du cœur et du cerveau. Enfin, les études épidémiologiques récentes ont montré une altération du développement neurocomportemental chez les enfants de sexe masculin de femmes exposées à faible dose (probablement inférieure au seuil de 0,5 µg/kg/j) en Guadeloupe {Boucher, 2013 ; Dallaire, 2012}. Concernant les effets sur les SNC, on peut également formuler l'hypothèse d'un rôle promoteur dans les maladies neurodégénératives (Parkinson et Alzheimer) car les données de pharmacocinétiques indiquent une affinité spécifique du chlordécone pour le striatum et le pont médullaire {Fujimori, 1982b}. Le striatum est une cible secondaire de la maladie de Parkinson chez

l'homme. L'atteint initiale cible la substance noire ce qui prive le striatum de l'innervation dopaminergique et provoque une dégénération des neurones du striatum. L'action du chlordécone sur le calcium intra cellulaire provoque la perturbation des neurotransmetteurs ce qui renforce également notre hypothèse.

Au total, notre grille d'analyse comporte deux types d'incertitudes, l'incertitude liée à la subjectivité de la notation, celle liée aux lacunes de connaissances. Les résultats sont hautement dépendants des informations contenues dans les études disponibles notamment pour les registres de toxicité peu étudiés. Ainsi, les effets sur le système immunitaire mériteraient des investigations complémentaires tout comme les effets sur le système nerveux central vieillissant. En revanche, il est peu probable que de nouvelles études changent le classement des effets et modes d'action déjà étudiés en profondeur.

## 4.2.DANGERS DU CHLORDECONE A FAIBLE DOSE

L'analyse des modes d'action du chlordécone a identifié quatre types d'effets potentiellement efficaces à faible dose : promotions des cancers hormonaux dépendants, atteintes au développement, hépatotoxicité et neurotoxicité. Des FER ont pu être estimées pour trois de ces effets grâce aux données d'études épidémiologiques (cancer de la prostate et développement cognitif) et animales (cancer du foie). Il n'y a pas de données modélisables pour les effets neurotoxiques.

Parmi les FER utilisées dans cette étude, trois concernent des effets dont le mécanisme d'action entre dans la catégorie des perturbations endocriniennes : cancers de la prostate, atteintes rénales et développement cognitif. L'origine de la FER des cancers du foie fait appel à des mécanismes non hormonaux mais dans la phase de développement tumorale des mécanismes hormonaux peuvent intervenir. De plus en plus de toxicologues s'accordent à penser que les effets de perturbateurs endocriniens à faible dose ne sont pas bien représentés par les résultats d'étude à forte dose {Myers, 2009 ; Hirabayashi, 2011}. Ici, seule la FER des atteintes rénales dérive d'une étude animale « à forte dose ». Les deux autres dérivent d'études épidémiologiques ou l'exposition peut être qualifiée de faible dose puisqu'elle est toujours inférieure à la plus petite dose connue chez l'animal.

La FER pour les atteintes rénales a été dérivée à fin de comparaison avec les autres effets. Cet effet est considéré par les agences de sécurité sanitaire comme le plus sensible. Malheureusement son mécanisme d'action n'est pas bien connu. Le chlordécone semble favoriser l'apparition de maladies auto-immunes (probablement le Lupus Erythémateux Systémique) chez les animaux génétiquement prédisposés {Sobel, 2006}. Le mécanisme sous-jacent serait une augmentation des lymphocytes B selon des modalités qui ne sont pas entièrement comparables à celles d'un pur œstrogène comme l'estradiol {Wang, 2007b}. Toutefois, les données de l'étude de Larson *et al.* concernent l'apparition des atteintes rénales et non pas l'incidence du Lupus Erythémateux Systémique. Face à cette lacune on peut émettre l'hypothèse que si le chlordécone provoque des atteintes rénales ce n'est que chez les personnes atteintes de Lupus Erythémateux Systémique. Les résultats obtenus sont marginaux



face aux autres effets pris en compte. Ils seraient peut-être plus importants si l'on disposait de données toxicologiques à faible dose.

Au total, on dispose de quatre FER pour les effets toxiques du chlordécone à faible dose chacun ayant un mécanisme d'action différent. Les cancers du foie pourraient être dus à la production d'espèces réactives d'oxygène via l'induction des CYP450. Les trois autres effets sont potentiellement liés à un mécanisme de perturbation endocrinienne mais ils touchent des organes et des populations très différents : atteintes au développement cérébrale des garçons, cancers de la prostate chez les hommes âgés de plus de 44 ans, atteintes rénales chez les femmes porteuses de Lupus Erythémateux Systémique. L'utilisation de ces quatre FER dans une même population ne peut donc pas produire de double compte. Une personne adulte peut souffrir de deux effets du chlordécone via deux mécanismes distincts pour l'homme le cancer du foie et de la prostate, pour la femme le cancer du foie et les atteintes rénales.

### 4.3.MODELISATION BMD

Dans cette étude une procédure standardisée de sélection des données avant modélisation a été appliquée. Elle résulte principalement des recommandations de l'US-EPA et de l'Organisation mondiale de la santé {US-EPA, 2012 ; WHO, 2010}. Elle diverge sur certains points, notamment l'exclusion du ou des groupes non significativement différents du groupe témoins. Dans le cas de la FER pour les atteintes rénales, si le premier groupe de doses n'avait pas été exclu de la modélisation, la BMD serait 2 fois plus élevée, soit une FER deux fois plus petite donc deux fois moins de risques pour une exposition donnée. Cependant, cette BMD « complète » obtient de moins bonnes statistiques que ce soit pour l'adaptation aux données (goodness of fit), les résiduelles et pour la parcimonie du modèle (test AIC). Elle serait donc plus incertaine. L'intervalle de confiance autour de la BMD est plus large quand le premier groupe de dose est exclu. Cela n'a pas d'importance ici car les FER ne sont pas basées sur la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % autour de la BMD mais sur la valeur moyenne de la BMD. Une étude a montré que pour réduire l'incertitude des BMD estimées par les modèles "logistic" et "quantal linear" sur deux jeux de données (2,3,7,8-TCDD et cancers du foie), il faudrait ajouter un groupe dans la partie haute de la gamme de doses {Shao, 2011}. A l'inverse, une étude récente a trouvé que parmi 880 jeux de données de relation dose réponse (effets non cancérogènes des produits chimiques évalués par l'US-EPA), 178 jeux n'étaient pas modélisables (aucun modèle ne s'adapte raisonnablement aux données originales). Lorsqu'on retire les données du plus fort groupe de doses alors 40 % des jeux de données qui n'étaient pas modélisables deviennent modélisables {Wignall, 2014}.

Finalement, il n'y a pas de procédure unique pour améliorer l'adaptation du modèle aux données originales. Retirer un groupe de doses augmente forcément l'incertitude autour des estimateurs, mais s'il est bien choisi cela rapproche le modèle des données. Nous avons choisi de retirer le (ou les) groupe non statistiquement différent du groupe témoin. Il est très fréquent que le premier groupe soit dans ce cas. Ici cette procédure a été appliquée une fois (atteintes rénales) et elle conduit à une FER plus protectrice que si l'on n'avait pas exclu ce premier groupe. Dans certains cas, le retrait du premier groupe de doses pourrait produire l'inverse (BMD plus grande donc FER plus petite), cette procédure serait alors contraire au principe de prudence. De même, il peut y avoir des situations où seul un jeu de donnée est disponible

pour un effet grave. Imaginons que ce jeu comporte deux groupes de doses en plus du groupe témoins (donc conforme aux lignes directrices de l'OCDE) et que l'incidence du premier groupe ne soit pas différente du groupe témoin. Ce groupe serait donc exclu et la modélisation deviendrait impossible puisqu'il ne reste plus qu'un groupe de doses. Il n'y aurait donc pas de FER pour cet effet grave. Dans ce cas aussi le critère d'exclusion du groupe non différent du groupe témoin est imprudent. Au total, ce critère est applicable uniquement s'il n'exclut pas un effet grave et s'il ne conduit pas à une augmentation de la valeur numérique de la BMD estimée par les modèles.

Les données animales ont été modélisées avec l'option risque absolu (added risk). Les FER obtenues peuvent donc être utilisées pour évaluer les risques sans connaître l'incidence de base de la maladie dans la population concernée. Toutes les modélisations ont été refaites avec le modèle du risque relatif (extra risque) à fin de comparaison. Lorsque l'incidence dans le groupe témoin est nulle, comme c'est le cas des cancers du foie chez les rats des deux sexes et chez les souris femelles (cf. Table 18), les  $BMD_{10 \text{ relative}}$  et  $BMD_{10 \text{ absolue}}$  sont identiques. Lorsque l'incidence des hépato carcinomes dans le groupe témoin n'est pas nulle, cas des souris mâles, la  $BMD_{10 \text{ relative}}$  (modèle logistic : 0,44 mg/kg/j) est inférieure à la  $BMD_{10 \text{ absolue}}$  (modèle logistic : 0,54 mg/kg/j). Soit une augmentation de 22 % de la dose donnant un risque de 10 %. Cette proportion correspond à l'incidence de base chez les souris mâles : 21 % (cf. Table 18). Ceci est également vrai pour les atteintes rénales où l'incidence dans le groupe témoin des rats femelles est de 12 % (Table 24). L'écart entre la  $BMD_{10 \text{ relative}}$  (0,109 mg/kg/j) et la  $BMD_{10 \text{ absolue}}$  (0,126 mg/kg/j) est de 15 %. L'incidence de base des maladies chez l'animal de laboratoire ne peut pas être considérée comme représentative de l'incidence de base en population humaine. On recommande donc d'utiliser par défaut le modèle du risque absolu. Ainsi les FER dérivant des  $BMD_{10 \text{ absolue}}$  s'appliqueront en population humaine sans qu'il soit besoin de connaître l'incidence de base.

#### 4.4.FER DÉRIVÉES D'ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

La méthode pour dériver des FER à partir de résultats d'études épidémiologiques propose, à l'image de ce qui est fait pour les études animales, d'exclure les risques relatifs (RR) ou odds ratio (OR) non significatifs. Ce critère d'exclusion ne signifie pas que l'on considère les résultats comme « faux ». Simplement si le risque dans le groupe des exposés n'est pas significativement différent du risque dans le groupe des témoins alors ce résultat introduirait une incertitude forte dans la FER. Comme pour les données animales, cette exclusion est en fait réalisée sous conditions : d'une part que cela ne conduise pas à l'exclusion pure et simple d'un effet grave dont le mécanisme d'action est jugé possible à faible dose et d'autre part que cela n'entraîne pas une sous-estimation des risques, c'est-à-dire une diminution de la valeur numérique de la FER par rapport à ce qu'elle serait si le RR ou l'OR n'avait pas été exclu.

Dans le cas de l'étude KARUPROSTATE, l'article original ne fournit pas l'OR global (exposés/non exposés) mais uniquement les OR stratifiés par quartiles d'exposition. Les deux premiers OR ne sont pas significativement différents du groupe témoins, ils ont donc été exclus. Il a paru intéressant de chercher à savoir ce qui se passerait si cette règle d'exclusion n'était pas appliquée. Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour estimer l'OR global à partir des différents OR présentés dans l'article : une régression linéaire des trois OR, une méta analyse avec modèle à effet fixe ou aléatoire, une simple moyenne des trois valeurs. A priori, la méta analyse des trois OR serait la « meilleure » approche parce qu'elle permet de tenir compte de la variance de chaque OR. La moyenne semble également justifiée dans la mesure où il s'agit d'une stratification en quartile c'est-à-dire que chaque sous-groupe est constitué d'un quart de la population totale. Elle serait d'ailleurs plus appropriée que la méta analyse car les trois OR ne sont pas indépendants. Bien que les tableaux de résultats publiés fournissent le nombre de cas et l'effectif de chaque groupe il n'est pas possible de recalculer les OR et leur variance parce qu'ils ont été calculés avec un ajustement multivarié (variables prises en compte : l'âge, la concentration totale de lipides plasmatiques (continue), le rapport taille-hanche ( $\leq 0,95$  ou  $> 0,95$ ) et l'historique de dépistage du cancer de la prostate (non, oui)).

La méthode de méta-analyse<sup>37</sup> utilisée ici est donc basée sur les indicateurs agrégés comme celle que l'on utilise pour les FER de la pollution atmosphérique, la variance étant alors représentée par l'intervalle de confiance à 95% autour de l'OR. La FER brute obtenue selon notre méthode est de  $0,1142 \text{ (}\mu\text{g/l)}^{-1}$  (cf. chapitre 3.4.2.1). Celle obtenue par régression linéaire est de  $0,0961 \text{ (}\mu\text{g/l)}^{-1}$  (cf. Figure 6) soit une diminution de -16 %. Celle issue d'une méta-analyse des trois OR avec un modèle à effet aléatoire (les OR sont hétérogènes au test du  $\chi^2$ ) est de  $0,0563 \text{ (}\mu\text{g/l)}^{-1}$ , soit une variation de -50 %. La moyenne géométrique des trois FER est de 0,2711 soit une augmentation de + 140 % (facteur 2,4). Finalement, cette analyse de sensibilité montre que l'exclusion d'un OR non significatif impacte moins la valeur numérique de la FER (variation de 16 % entre la régression linéaire à un point ou à trois points) que la méthode de calcul (division par deux de la FER avec la méta analyse et multiplication par 2 avec la moyenne géométrique).

---

<sup>37</sup> La méthode est décrite en p32 du rapport intitulé « Surveillance épidémiologique Ait et Santé. Surveillance des effets sur la santé liés à la pollution atmosphérique en milieu urbain. Rapport d'étude de mars 1999 » disponible à l'adresse internet suivante : [www.invs.sante.fr/publications/air\\_sante\\_2/rapport\\_complet.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/air_sante_2/rapport_complet.pdf). Normalement cette méthode s'applique à des observations indépendantes, ce qui n'est pas le cas de trois OR issus d'une même étude. La méthode permettant de tenir compte de cette non indépendance suppose de disposer des données individuelles...

## 4.5. DIFFÉRENCE DE CONSTRUCTION DES FER

Les FER dérivant d'études humaines sont basées sur le risque relatif puis sont pondérées par l'incidence de base et celles dérivant d'études animales directement sur le risque absolu. Nous avons voulu savoir si l'utilisation du risque relatif avec les données animales changerait la valeur numérique de la FER. Dans l'étude de Larson 1979, l'incidence des gloméruloscléroses dans le groupe témoin des femelles n'était pas nulle (12 % d'atteintes rénales). Nous avons donc calculé les risques relatifs avec le logiciel « R » comme dans une étude épidémiologique. Les FER sont alors dérivées selon l'équation n°1 :  $FER = (RR-1)/a$ . La moyenne géométrique des FER des 3 groupes de doses significativement différents du groupe témoin est de  $67 \text{ (mg/kg/j)}^{-1}$ . Si l'on multiplie cette FER par l'incidence de base on obtient une FER en risque absolu ( $\{RR-1\} / a \times I_0 = (I_0 - I_e) / a$ ). Ici la FER en risque absolu serait de  $8,04 \text{ (mg/kg/j)}^{-1}$  ( $= 67 \text{ (mg/kg/j)}^{-1} \times 12 \%$ ). Valeur pratiquement égale à la FER absolue obtenue via la modélisation des BMD :  $7,92 \text{ (mg/kg/j)}^{-1}$ . Si l'on dérive la FER à partir du premier groupe de doses significatif, alors la FER absolue est de :  $10,26 \text{ (mg/kg/j)}^{-1}$ , avec le deuxième groupe de :  $10,74 \text{ (mg/kg/j)}^{-1}$  et avec le troisième groupe de :  $4,72 \text{ (mg/kg/j)}^{-1}$ . Finalement, bien que différentes les deux approches semblent donner des résultats comparables. A l'inverse, si l'on modélisait les données épidémiologiques avec les modèles BMD on obtiendrait probablement des FER équivalentes à celles obtenues avec les risques relatifs. Dans le cas du chlordécone on ne dispose pas des données permettant cette vérification. Cela n'est possible que dans le cas des études de cohortes car dans les études cas témoins l'incidence de base n'est pas connue. De plus, il faut aussi qu'au moins deux groupes d'exposition dans l'étude épidémiologique soit significativement différents du groupe d'exposition de référence. Si la première condition n'est pas remplie alors la modélisation BMD n'est pas possible. S'il y a au moins deux groupes d'exposition significativement différents du groupe référent alors il est conseillé de faire la moyenne géométrique des FER dérivant des groupes d'expositions significatifs. Au total les deux approches sont substituables dans certains cas. Elles gardent tout leur intérêt et sont de valeurs comparables dans le cas où la substitution n'est pas possible.

L'US-EPA a dérivé un « slope factor » (équivalent à une FER) pour le chlordécone et les cancers du foie à partir de la même étude du NCI {US-EPA, 2009}. L'agence américaine a

utilisé le logiciel TOX\_RISK pour modéliser les données des rats et souris mâles et femelles de l'étude du NCI. Le modèle Multistage Weibull « time to tumor »<sup>38</sup> a été choisi. Il n'a pas réussi à s'adapter aux données des rats mâles (BMD illimitée) qui sont donc éliminées. Les autres BMDL<sub>10</sub> obtenues avec TOX\_RISK, sont converties en BMDL<sub>10-HED</sub> avec un DAF calculé selon la même procédure que nous pour les FER (BW<sup>3/4</sup>). La plus faible des trois BMDL<sub>10</sub> (souris mâles) est choisie pour dériver le slope factor de manière identique à notre calcul de FER (BMR/BMDL<sub>10-HED</sub>). L'US-EPA obtient alors une BMDL<sub>10-HED</sub> chez les souris mâles =  $1,01 \times 10^{-2}$  mg/kg/j, soit le slope factor de  $9,90 \text{ (mg/kg/j)}^{-1}$ . Calculée de manière identique, c'est-à-dire en partant de la BMDL au lieu de la BMD, avec uniquement les souris mâles notre FER serait de  $4,71 \text{ (mg/kg/j)}^{-1}$ . Soit deux fois plus petite. Si l'on fait la moyenne des BMDL des souris mâles et femelles alors le slope factor de l'USEPA est égale à  $3,70 \text{ (mg/kg/j)}^{-1}$ , pendant que le nôtre serait de  $3,66 \text{ (mg/kg/j)}^{-1}$ . Finalement le slope factor officiel de l'US-EPA est de  $10 \text{ (mg/kg/j)}^{-1}$ , celui que nous avons utilisé est de  $2,7 \text{ (mg/kg/j)}^{-1}$ . Il y a un facteur de 3,7 entre les deux, donc notre estimation des risques de cancers du foie est donc 4 fois plus petite que celle que ferait l'USEPA. Cette « sous-estimation » n'est pas liée à la méthode de dérivation des FER mais entièrement attribuable au choix d'une BMD moyenne et non pas, comme le fait l'US-EPA, la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la BMD.

---

<sup>38</sup> C'est un modèle basé sur la fonction exponentielle :  $P(d) = 1 - \exp[-(q_0 + q_1d + q_2d^2 + \dots + q_kd^k) \times (t - t_0)^z]$ .

#### 4.6. REGROUPEMENT DES JEUX DE DONNEES

Aucun jeux de données disponibles ne correspond aux conditions de regroupement définies, notamment à cause des différences significatives d'incidences entre les mâles et les femelles dans les groupes témoins (cancer du foie  $p < 0,0006$ , atteintes rénales  $p < 0.0005$ ). Pour les cancers du foie chez les rats, les taux d'incidences des groupes témoins sont nuls chez les mâles et les femelles mais les jeux de données ne comportent qu'un seul groupe significativement différent du groupe témoin. Pour tester l'influence d'un regroupement des jeux de données sur le résultat nous avons modélisé ces données selon trois options : 1. modélisation individuelle des jeux de données mâles et femelles puis calcul d'une BMD moyenne ; 2. Regroupement des mâles et des femelles puis modélisation d'une BMD avec les données groupées ; 3. Idem option n°2 mais conversion des dose animales en doses humaines équivalentes avant modélisation de la BMD. Dans les options de calcul n°2 et n°3 le DAF utilisé est la moyenne des DAF mâles et femelles pondérée par l'effectif de chaque sexe. Les  $BMD_{10HED}$  résultants de ces trois options de calcul sont respectivement de : 0,427 mg/kg/j ; 0,312 mg/kg/j et 0,308 mg/kg/j. L'option 3 donne donc la plus petite des  $BMD_{10HED}$  soit la plus petite dose engendrant un excès de risque de 10 %. Le regroupement, lorsqu'il est possible, améliore la puissance de l'étude parce qu'il augmente le nombre d'animaux par groupe. Dans ce cas il semble prudent de modéliser directement les doses équivalentes humaines. La valeur moyenne de dose assignée à chaque groupe doit être pondérée par le nombre d'animaux par groupe.



## 4.7.CANCERS DE LA PROSTATE

L'étude épidémiologique utilisée pour dériver la FER des cancers de la prostate a été réalisée en Guadeloupe {Multignier, 2010}. Avec plus de 600 cas incidents, c'était la plus grande étude connue au moment de sa publication sur l'association entre l'exposition à un pesticide organochloré et le risque de cancer de la prostate. L'ajustement multivarié augmente les odds ratios, ce qui est rare et peut indiquer la présence de cofacteurs protecteurs vis-à-vis du risque. L'augmentation du risque mesurée par cette étude ne comprend pas l'exposition pendant la période du développement *in utero* ni celle de la maturation pré adolescente, périodes critiques concernant les effets cancérigènes et les perturbations endocriniennes. Les auteurs évoquent le rôle promoteur du chlordécone via son affinité pour les récepteurs cellulaires œstrogéniques (agoniste des ER $\alpha$  et antagoniste des ER $\beta$ ). Ce que notre analyse des modes d'action a confirmé. De plus, cette affinité pour les récepteur ER $\alpha$  favorise également l'angiogenèse {Clere, 2012}. La FER basée sur cette étude dérive du groupe d'exposition le plus élevé ( $>0,96 \mu\text{g/l}$ ) parce que c'est le seul qui est significatif ( $\text{IC}_{95\%} > 1$ ). Une FER dérivant du premier groupe d'exposition eut été 4 fois plus élevée, soit 4 fois plus de risques et d'impacts. Cependant, elle véhiculerait une forte incertitude car l'intervalle de confiance inclut la valeur 1. Au total, la FER semble être de qualité optimale. Il y a plus d'arguments en faveur d'une sous-estimation du risque qu'en faveur d'une surestimation.

Dans cette étude épidémiologique {Multignier, 2010} la valeur maximale de concentration sanguine de chlordécone était de  $49,1 \mu\text{g/l}$  {Guldner, 2011}. Selon notre facteur de conversion  $\text{FC}_{i/e}$ , on obtient une exposition externe équivalente de  $3,1 \mu\text{g/kg/j}$  ( $= 49,1 \mu\text{g/l} \times 0,064 (\mu\text{g/kg/j})/(\mu\text{g/l})$ ) (chapitre 3.3.6). Cette valeur est supérieure à la VTR de l'AFSSA ( $0,5 \mu\text{g/kg/j}$ ), mais reste dans la définition d'une faible dose puisque dans l'étude princeps ayant servi à dériver cette VTR {Larson, 1979} la plus petite dose testée était de  $50 \mu\text{g/kg/j}$ . En résumé, l'exposition humaine la plus forte dans l'étude de Multignier est 10 fois plus faible que la plus petite dose connue chez l'animal.

## 4.8.DEVELOPPEMENT COGNITIF

Les atteintes au développement cognitif chez le jeune garçon sont les impacts du chlordécone les plus incertains pour de nombreuses raisons. Un point fort de l'étude supportant la FER est son design de cohorte prospective. En revanche l'effectif est faible avec 141 enfants sur un ensemble de 204 dont 63 ont été exclus faute de données sur la chlordéconémie ombilicale {Boucher, 2013}. Un seul des cinq items évalués est significativement altéré par l'exposition in utéro au chlordécone. Certains résultats peuvent être qualifiés d'inconstants, par exemple pour l'item communication la pente est négative (détérioration) dans le groupe faiblement exposé puis positive (amélioration) dans le groupe des plus fortes expositions. Cependant aucun de ces résultats n'est statistiquement différent du groupe référent. Seule la baisse de la motricité fine chez les garçons est statistiquement différente.

Par ailleurs, une grande incertitude liée à cette FER provient de l'interprétation que nous en faisons pour rendre possible la monétarisation des impacts. La mesure des niveaux de développements cognitifs dans l'étude utilise le test ASQ, mais on ne connaît pas la valeur monétaire d'un point ASQ alors que l'on connaît assez bien celle d'un point de QI. On a fait l'hypothèse qu'un point de score ASQ à 18 mois vaut un point de score de QI ultérieurement (6-7 ans). Il est très difficile de savoir si cette hypothèse surestime ou sous-estime la véritable force de l'effet. Il n'y a pas d'étude qui se soit intéressée à caractériser quantitativement cette relation. Pour encadrer l'évaluation des impacts avec un intervalle d'« incertitude » on a considéré pour la borne inférieure qu'un point de motricité fine ASQ à 18 mois équivaut à 1/5 point de QI à 7 ans (seul un des cinq scores ASQ est diminué par le chlordécone), et pour la borne supérieure qu'un point ASQ vaut 2 points de QI à 7 ans (Le retard au développement cognitif pris *in utéro* s'amplifie dans les années suivantes d'autant plus que l'exposition continue). Si la cohorte TIMOUN était prolongée jusqu'à l'âge de 7 ans et que l'on mesurait les capacités cognitives des enfants via le quotient intellectuel (QI) on pourrait alors vérifier la validité de cette hypothèse.

D'un point de vue économique, le statut des bénéfices relatifs aux gains de QI est ambigu, puisqu'ils n'ont qu'une réalité marchande partielle. Cela est du à la façon dont ont été estimés les liens entre la perte de QI et la perte de revenus dans les études sous-jacentes. On y montre

facilement que les personnes ayant un QI élevé ont plus de chance d'occuper des emplois mieux rémunérés, un raisonnement de type « toutes choses étant égales par ailleurs » permet de postuler qu'une diminution du QI réduit le potentiel de rémunération de la personne. Or cette relation théorique entre perte de QI et perte de revenus doit être nuancée : le niveau de QI minimum pour occuper un emploi donné n'est pas observé, et, en situation de chômage, le marché du travail peut s'accommoder d'une baisse du QI sans que la productivité ne soit affectée. Au final, l'ensemble de ces éléments interroge la pertinence de retenir cet indicateur dans le calcul des effets associés au chlordécone. Ne pas le retenir n'aurait pas remis en cause la conclusion principale, puisqu'il ne représente que 27% des bénéfices associés à la réduction de l'exposition.

## 4.9.CANCERS DU FOIE

La FER pour l'augmentation du risque de cancer du foie due au chlordécone dérive d'une étude animale chronique du NCI {NCI, 1976}. Une étude chez le rat Wistar trouve une augmentation des hyperplasies hépatiques {Larson, 1979} mais les résultats de cette étude ont été exclus car seul un groupe dans chaque sexe était significativement différent du groupe témoin. L'étude du NCI comporte deux espèces animales souris et rat, deux sexes par espèces et 50 animaux par groupe. L'incidence des hépatocarcinomes est nulle dans les groupes témoins sauf chez les souris mâles. Cette étude comporte des faiblesses méthodologiques déjà évoquées. Néanmoins, il est important de noter que de nombreux tissus ont fait l'objet d'examen histologiques et seuls les hépatocarcinomes sont corrélés aux doses de chlordécone. Par ailleurs, il est parfois allégué que plus de la moitié des substances testées par le NCI ou le NTP (National Toxicological Programme) sont cancérogènes. Cela serait dû à de trop fortes doses testées et non aux produits chimiques eux-mêmes. En 1999, une étude a examiné cet aspect dans 400 études réalisées par le NTP. Les proportions de cancérogènes sont de 32 % chez les souris mâles, 28 % chez les souris femelles, 25 % chez les rats mâles et 34 % chez les rats femelles. Ces résultats ne sont pas complètement étonnants car les substances sont testées en raison des suspicions de cancérogénicité. Cependant, les effets anticancéreux (moins de tumeurs chez les exposés que chez les témoins) ont aussi été comptabilisés, les proportions sont respectivement : 34 %, 27 %, 40 %, 44 %. Au total, 85 % des substances testées étaient anticancéreuses ou cancérogènes sur certains organes, dans certaines espèces et/ou sexes. Les auteurs concluent qu'il y a au moins autant d'effets cancérogènes que d'effets anticancéreux et que les fortes doses induisent une perturbation de l'incidence des tumeurs qui peut-être aussi bien une augmentation qu'une diminution. Pour éviter ces interférences ils recommandent une diminution des doses testées en admettant qu'identifier les gammes de doses où ces perturbations n'auront pas lieu sera hautement problématique {Crump, 1999}.

Notre méthode de dérivation des FER à partir des Benchmark dose prévoit un ajustement temporel relativement rudimentaire pour les effets cancérogènes. Il consiste simplement à calculer le ratio entre la durée de vie standard dans l'espèce animale testée par la durée moyenne d'exposition dans l'étude. La FER est ensuite multipliée par ce ratio. L'US-EPA a

utilisé un modèle « time to tumor » pour estimer les  $BMD_{10}$  des rats femelles et des souris des deux sexes issus de l'étude du NCI {US-EPA, 2009a}. La moyenne géométrique des trois  $BMD_{10}$  obtenues avec le modèle « time to tumor » est de 0,075 mg/kg/j, celle des souris uniquement est de 0,038 mg/kg/j. Par comparaison, nos résultats avec l'ajustement temporel sont : 0,076 mg/kg/j et 0,037 mg/kg/j. En théorie le modèle « time to tumor » est meilleur mais son utilisation suppose de connaître la date d'apparition des tumeurs, information qui n'est pas toujours disponible dans les publications. Ici les deux approches donnent un résultat très similaire, cela indique une bonne robustesse de l'approche proposée ici.

## **4.10. EXPOSITION**

### **4.10.1. Représentativité des données épidémiologiques**

Les effectifs dans les études réalisées avant 2003, étude INSERM et étude HIBISCUS, sont plus faibles qu'après. La représentativité des données de l'étude INSERM pour les hommes âgés de 20 à 45 ans est incertaine parce que les participants sont des travailleurs suivis en médecine du travail. Ceci exclu, les personnes inaptés au travail, les chômeurs et les professions libérales. Toutefois ce sont les seules données disponibles avant 2003. De plus, l'un des objectifs de cette étude transversale étaient de décrire l'exposition au chlordécone des hommes adultes guadeloupéens {Multigner, 2006}. On remarque aussi que la classe d'âge des participants dans l'étude INSERM (20-45 ans) ne correspond pas à la classe d'âge dans l'étude KARUPROSTATE (>44 ans). Pour estimer l'évolution des chlordéconémies entre avant et après 2003, cette différence provoque une incertitude qui n'est pas réductible faute de données adéquates (existe-t-il une différence d'exposition entre les hommes âgés de moins de 44 ans et ceux de plus de 44 ans ?). Dans l'étude KARUPROSTATE les témoins sont issus d'un échantillon aléatoire d'hommes âgés de plus de 44 ans convoqués par la caisse d'assurance maladie pour des examens gratuits et systématiques. Il est peu vraisemblable qu'un biais de recrutement vis-à-vis du risque d'exposition au chlordécone soit à l'œuvre.

La représentativité des données de l'étude HIBISCUS (avant 2003) pour les femmes guadeloupéennes en âge de procréer comporte également des incertitudes mais de moindre ampleur que pour les hommes. Les modalités de recrutement sont comparables à celles de l'étude de cohorte TIMOUN (après 2003) : femmes au sixième mois de grossesse prévoyant d'accoucher dans un hôpital publique en Guadeloupe (environ 70 % des accouchements).

En résumé, les données d'exposition disponibles avant 2003 sont issues de deux enquêtes transversales ayant pour objectif de décrire les expositions au chlordécone des hommes et femmes en âge de procréer. Les incertitudes qu'elles véhiculent sont liées aux faibles effectifs et à la représentativité probablement altérée par un échantillonnage non aléatoire. Après 2003, deux études étiologiques permettent de décrire les expositions avec des effectifs plus

importants et des modalités de recrutement sans liens apparents avec une éventuelle exposition au chlordécone. Quoiqu'il en soit, ce sont les seules données d'expositions internes disponibles en 2013 utilisables pour évaluer les risques et les impacts de l'exposition au chlordécone en Guadeloupe.

#### **4.10.2. Expositions externes**

L'évaluation des expositions externes au chlordécone réalisée par l'AFSSA s'appuie sur des enquêtes populationnelles concernant les habitudes de consommation et d'approvisionnements alimentaires (CALBAS et ESCAL). Elles sont couplées aux données disponibles sur les teneurs en chlordécone dans les aliments, mesurées soit à l'occasion de contrôles réglementaires soit dans une enquête *ad hoc* (RESO). L'approche utilisée est tout à fait classique, elle utilise des hypothèses de calcul plus ou moins maximisantes pour fournir des estimations hautes et basses. Une étude a été spécialement réalisée pour vérifier que les estimations obtenues par cette méthode étaient bien corrélées à la chlordéconémie des personnes dans les enquêtes épidémiologiques. Malheureusement le taux de corrélation obtenu est faible ( $R^2 = 0,20$ ). Il est plus faible que celui obtenu par une estimation empirique de l'exposition ( $R^2 = 0,47$ ). L'estimation empirique est basée uniquement sur le fait de manger des aliments potentiellement contaminés : poisson, légumes racines, cucurbitacées. La contamination des aliments n'est pas prise en compte. L'estimation des expositions externes basée sur le couplage « concentration et fréquence de consommation » semble donc ne pas bien capturer la variabilité des expositions réelles de la population. Par exemple en Guadeloupe, l'estimation de la moyenne des expositions est de  $0,09 \mu\text{g/kg/j}$  celle du 95<sup>ème</sup> percentile est de  $0,23 \mu\text{g/kg/j}$ , soit rapport entre les deux valeurs de 2,5. Si l'on utilise les données de comparaison d'ajustement des distributions de chlordéconémie (cf. Figure 13, Figure 15) la moyenne homme-femme après 2003 du ratio P95/moyenne est de 4,7. Les résultats de l'AFSSA semblent aussi sous-estimer d'un facteur 5 à 9 les expositions mesurées par la chlordéconémie (cf. Table 57).

**Table 57 : Moyenne et percentile 95 des chlอร์ดéconémies mesurées en Guadeloupe**

origine		Moyenne (µg/l)	P95 (µg/l)	Moyenne (µg/kg/j)	P95 (µg/kg/j)	Ratio*
TIMOUN (femmes)	Figure 13	4,13	19,30	0,26	1,24	<b>4,7</b>
KARUPROSTATE (hommes)	Figure 15	9,33	44,40	0,60	2,84	<b>4,8</b>
Moyenne**		6,73	31,85	0,43	2,04	<b>4,7</b>
Valeur AFSSA	AFSSA, 2007			0,09	0,23	<b>2,6</b>
Ratio***				<b>4,8</b>	<b>8,9</b>	

Les expositions exprimées en µg/l sont converties en µg/kg/j avec le facteur 0,064 (µg/kg/j)/(µg/l).

\* ratio = P95/moyenne. \*\* moyenne arithmétique des 2 valeurs. \*\*\* ratio = « moyenne\*\* »/valeur AFSSA

Dans son avis rendu en 2008 concernant « *la nécessité d'établir des recommandations particulières sur l'allaitement maternel au vu des bénéfices et des risques d'exposition au chlอร์ดécone pour les nourrissons martiniquais et guadeloupéens* » l'agence française de sécurité sanitaire des aliments utilise les données de mesures du chlอร์ดécone dans le lait maternel réalisées dans l'étude de cohorte TIMOUN {AFSSA, 2008}. L'agence estime que seul 0,22 % des nourrissons pourraient dépasser la valeur de référence de 0,5 µg/kg/j. Avec notre facteur de conversion la valeur de référence est égale à 7,8 µg/l. Cette valeur est située entre le 80<sup>ème</sup> et le 85<sup>ème</sup> percentile de la distribution des chlอร์ดéconémies au cordon dans la cohorte TIMOUN (Figure 14). Selon ces données ce serait plutôt 15 à 20 % des nouveau-nés qui seraient au-dessus de la valeur de référence. D'ailleurs, ces mesures au cordon n'incluent pas l'exposition supplémentaire due à l'allaitement. Selon les données de pharmacocinétique rapportées, l'excrétion du chlอร์ดécone via le lait maternel est forte (cf. chapitre : 3.3.4). Il est donc possible que l'estimation de 15 à 20 % des nourrissons au-dessus de la valeur seuil soit un peu sous-estimée.

Dans les tableaux de résultats de l'AFSSA on observe que le 95<sup>ème</sup> percentile de la distribution des expositions des enfants est de 0,162 µg/kg/j à la deuxième semaine d'allaitement. Cette valeur est très proche du seuil sans effet utilisé dans notre étude pour les effets sur le développement. Si l'AFSSA utilisait cette valeur de référence à la place de celle basée sur les atteintes rénales (0,5 µg/kg/j), qui n'a aucun sens pour les nourrissons, l'agence obtiendrait une évaluation d'environ 5 % des nourrissons dépassant le seuil de dose sans effet.



Dans tous les cas, ces comparaisons montrent que l'exposition externe estimée par l'AFSSA semble sous-estimer les expositions réelles de la population.

#### 4.11. MONÉTARISATION DES IMPACTS SANITAIRES

La méthode de monétarisation des impacts sanitaires utilisée est relativement simple. Elle se base sur les impacts totaux annuels. C'est une évaluation fixe qui ne tient pas compte de certaines dynamiques pouvant influencer les résultats. Ce choix est principalement justifié car la source d'exposition est constante (pollution du sol hyper persistante). Dans ce cas, si l'on ne fait rien ou si l'on arrête les actions de prévention, les expositions de la population continueront avec un régime stable. Toutefois des dynamiques complexes pourraient avoir de l'importance. Par exemple, on ne tient pas compte de la latence entre l'exposition et le déclenchement de la maladie ou le décès. Une fonction simple permettrait d'estimer un facteur de réduction dû à la latence :  $FR = (1+SDR)^{-n}$ ; où FR est le facteur de réduction du coût des impacts, « n » est le nombre d'années de latence,  $SDR^{39}$  est le taux de réduction standard. En France, l'habitude est de prendre un SDR de 4 %, aux USA ce serait plutôt 2 à 3 % et dans l'Union Européenne 6 % {Rabl, 2014}.

La latence des maladies est mal connue et semble dépendre de nombreux paramètres : le facteur de risque, le type d'exposition (chronique, aiguë), l'âge où commence l'exposition, etc. Par exemple, dans une cohorte prospective sur 24 ans, incluant plus de 47 000 hommes, la latence des cancers de la prostate à haut grade varie de 12 à 16 ans après exposition à un régime alimentaire à forte teneur en calcium (>2000 mg/j) et de 0 à 8 pour un régime à forte teneur en phosphore {Wilson, 2015}. Soit un facteur de réduction variant de 0,53 (latence 16 ans) à 1 (latence 0 an). Pour les cancers du foie, une étude ayant suivi 21 travailleurs exposés au chlorure de vinyle, sur une période de temps allant du début de l'exposition jusqu'au diagnostic puis jusqu'au décès (19 par cancer du foie), indique une période de latence de 12 à 34 ans. Cette période est plus courte chez les travailleurs exposés plus jeunes (avant 27 ans) {Lelbach, 1996}. On obtiendrait avec ces données un FR allant de 0,26 à 0,62. On n'a pas trouvé de données sur la latence d'apparition des atteintes rénales chez les personnes porteuses d'un lupus érythémateux systémique. Les données chez le rat évaluant l'accélération de l'arrivée des atteintes rénales avec le chlordécone, indiquent une réduction significative du temps d'apparition (18 à 21 semaines) uniquement dans les groupes fortement exposés (1 à 5 mg/kg/j). Chez les rats plus faiblement exposés (0,1 à 0,5 mg/kg/j) la durée

---

<sup>39</sup> Social discount rate

d'apparition des atteintes rénales n'est pas significativement différente de celle des témoins (25 semaines) {Sobel, 2006}. Ces données sont difficilement exploitables pour estimer la latence des atteintes rénales chez l'homme suite à l'exposition au chlordécone.

Pour les impacts sur le développement cognitif on peut raisonnablement faire l'hypothèse que le facteur de réduction serait négligeable parce que les dommages se produisent pendant la vie *in utero* et les premières années alors que le coût par point de QI est calculé comme la perte totale actualisée des « gains économiques durant la vie »<sup>40</sup> {Spadaro, 2008 ; Pichery, 2011 ; Rabl, 2014}. Finalement les données sur la latence d'apparition des maladies sont très incertaines et mériteraient des investigations plus poussées avant de pouvoir en tenir compte dans notre étude. Au maximum nos résultats pour les cancers seraient surestimés d'un facteur 2 (FR = 0,53), mais l'impact le plus important dans tous les cas de figure (atteintes au développement cognitif) ne serait pas concerné par cette surestimation.

La VOLY utilisée ici est recommandée par l'OCDE dans les études coût/bénéfice des facteurs d'environnement {OECD, 2006}. Elle provient d'une étude de consentement à payer réalisée au Royaume-Uni, en Italie et France entre 2001 et 2003, elle a été convertie en € par le taux de change en 2002 de 1,6 €/£ puis ajustée sur le taux d'inflation en France entre 2002 et 2006. Les coûts des impacts étant comparés aux coûts de la prévention, il a fallu choisir une année de référence pour toutes les valeurs économiques comparées : l'année 2006. De fait, la VOLY utilisée pour l'année 2003 n'aurait pas dû tenir compte de l'ajustement elle est donc surestimée d'environ 7,8 % (taux d'inflation en France entre 2002 et 2006). D'un autre côté, l'étude d'Alberini et al. présente deux VOLY, celle que nous avons utilisée 41 975 £<sub>2002</sub> (=67 160 €<sub>2002</sub>) ainsi qu'une estimation haute 94 334 £<sub>2002</sub> (=150 934 €<sub>2002</sub>) {Alberini, 2006}. Soit un facteur 2 entre les deux valeurs. Une étude plus récente sur le consentement à payer (WTP), réalisée en France (département des Bouches-du-Rhône) sur un échantillon de 845 personnes, a déterminé une VOLY de 140 000 €<sub>2001</sub> {Chanel, 2014}. Soit une valeur de 150 946 €<sub>2006</sub>, donnant aussi un ratio de 2 avec la valeur utilisée (72 411 €<sub>2006</sub>). Une étude d'évaluation contingente a été réalisée dans 9 pays européens (Allemagne, Denmark, Espagne, France, Hongrie, Pologne, Suisse, république Tchèque, UK) en 2011 pour estimer la VOLY. Les auteurs recommandent une valeur centrale de 40 000 euros (minimum 25 000, maximum 100 000) pour l'analyse coût-bénéfice des politiques de lutte contre la pollution

---

<sup>40</sup> « Lifetime earnings »

atmosphérique {Desaigues, 2011}. Au total, la variabilité des différentes estimations dépasse largement les taux d'actualisation monétaire. La sous-estimation possible engendrée par l'utilisation de la VOLY choisie compense par exemple la surestimation possible liée à la non prise en compte du temps de latence des maladies engendrées par le chlordécone.

Le concept de DALY est utilisé depuis les années 1990 par l'OMS pour mesurer le fardeau mondial des maladies. Les valeurs de DALYs/cas utilisées ici proviennent des statistiques françaises publiées par l'OMS {WHO, 2014a ; WHO, 2014b}. Cet indicateur est largement reconnu et utilisé dans les études économiques sanitaires. Il intègre deux composantes : les années de vie perdue par cause de décès plus une décote pour les années vécues avec la maladie. De fait, le coût de la prise en charge médico-sociale et des compensations assuranciellles ne sont pas pris en compte ni dans les DALYs ni dans la VOLY. Ceci a pour effet de sous-estimer le coût global des impacts mortels. Dans le cas des cancers de la prostate, cette sous-estimation pourrait être importante car le nombre de cas incidents est 4,7 fois supérieur au nombre des décès en Guadeloupe {Joachim, 2013}. Cet écart est encore plus fort si l'on considère les statistiques de la France entière où l'on trouve un facteur 6 entre le nombre de cas incidents et le nombre de décès en 2010 {Binder-Foucard, 2013}. La prise en charge médico-sociale pourrait donc être longue et coûteuse.

Finalement, les coûts des impacts estimés ici via les DALYs et VOLY ne semblent pas surestimés. Ils représentent plus un ordre de grandeur que des valeurs exactes. Leur principal intérêt étant de permettre des comparaisons, celles-ci ne sont pas influencées par les fluctuations monétaires puisque toutes les valeurs utilisées sont données pour l'année 2006.

## 4.12. COUT DES IMPACTS SANS SEUIL

On considère ici que la variabilité des paramètres est représentée par les estimations hautes et basses qui encadrent les résultats moyens. Une simulation Monte Carlo de la distribution des valeurs de chaque paramètre du modèle final a permis de mieux connaître l'influence respective de chaque paramètre sur les résultats. Pour l'estimation des impacts et des coûts monétaires on a opté pour une approche plus simple en tenant compte uniquement du facteur qui semblait être le plus variable dans l'estimation des risques en excès : l'OR pour le risque de cancer de la prostate, le facteur de conversion des expositions externes en concentration interne ( $FC_{e/i}$ ) pour les cancers du foie, la  $BMD_{10-HED}$  pour les atteintes rénales, enfin l'équivalence entre 1 point de QI et un point de score ASQ pour les atteintes au développement. La variabilité des expositions est prise en compte par la décomposition de cette variable en 5 groupes correspondant à la distribution des données. Cette option a été préférée à l'utilisation d'une moyenne ou d'une médiane en raison de la forme très particulière de la distribution des expositions. Les impacts économiques sont donc encadrés d'une estimation basse et haute représentant la variabilité du paramètre le plus variable dans le modèle.

Les incertitudes liées à l'absence de connaissances doivent être explicitées. Notre modèle principal comporte 6 paramètres : la FER, le facteur de conversion d'une dose externe en une concentration sanguine, les expositions, le nombre de personnes à risques, les DALYs les VOLY. Pour l'évaluation alternative avec seuils un 7<sup>ème</sup> paramètre s'ajoute : la fraction d'exposition collective au-dessus du seuil ( $F_{thr}$ ). Les incertitudes des VOLY et DALYs ont été discutées au chapitre précédent.

Les incertitudes liées aux FER ont déjà été discutées. Elles ne comportent aucun facteur de sécurité. Elles ont pour point de départ (POD) l'estimation centrale des indicateurs de risques dans les études princeps. Lorsque plusieurs POD sont possibles, on ne choisit pas celui qui donnera la pente la plus forte, mais la moyenne des POD. Il est peu probable qu'elles surestiment les risques dans la gamme des expositions connues. En revanche, l'extrapolation linéaire depuis le POD jusqu'à l'origine, pourrait entraîner une surestimation si la vraie forme de la relation dose réponse était infra linéaire ou comportait un seuil sans effet. Le cas de

l'existence potentiel d'un seuil est traité plus loin. Concernant la forme infra linéaire, il est peu probable qu'elle s'adapte aux cancers de la prostate car la FER retenue dérive du groupe le plus exposé. Les FER des deux groupes d'expositions inférieures étaient beaucoup plus fortes. Positionnées dans un plan orthogonal, les trois FER donnent une courbe en forme de canne de hockey inversée (cf. Figure 6). Cette forme de relation exposition risque est connue chez d'autres perturbateurs endocriniens {Vandenberg, 2012}. Comme elle est observée pour la relation entre le chlordécone et les cancers de la prostate, on peut supposer que les atteintes rénales et la baisse des capacités cognitives, deux autres effets du chlordécone liés à un mécanisme endocrinien, sont dans le même cas. Pour les cancers du foie le seul point de comparaison disponible est le facteur de pente dérivé par l'US-EPA (Slope Factor = 10 (mg/kg/j)<sup>-1</sup>). Il est 3,7 fois plus grand que la FER dérivée ici (2,69 (mg/kg/j)<sup>-1</sup>). Avec le Sf de l'US-EPA pour les cancers du foie on obtiendrait donc 3,7 fois plus de risques et d'impacts.

L'effet du chlordécone sur le développement cognitif produit les impacts les plus importants. La FER utilisée prévoit 0,32 point de QI perdus par µg/l de chlordécone au sang du cordon. La FER du mercure serait 4 fois plus forte avec 1,395 point de QI perdu par µg/l au sang du cordon {Bellanger, 2013}. D'autres FER existent pour les effets du mercure sur le QI mais elles sont exprimées par rapport à la concentration de mercure dans les cheveux de la mère {Axelrad, 2007}. Celle du plomb est moins directement comparable puisqu'elle est liée à la plombémie de l'enfant et non pas du nouveau-né. Elle est de 3,9 point de QI perdu par µg/l pour les expositions comprises entre 24 et 100 µg/l {Pichery, 2011}. Finalement, la FER du chlordécone est moins forte que celles du mercure et du plomb. De plus, dans l'étude princeps sur le chlordécone {Boucher, 2013}, le mercure et le plomb ont été dosés au sang du cordon ainsi que d'autres produits chimiques : PCB153 (polychlorinated biphenyl congener 153), p,p'-DDE (dichlorodiphényldichloroéthylène) et DHA (docosahexaenoic acid). A l'exception du PCB153 aucun de ces produits n'était corrélé au score ASQ de motricité fine avec un  $p < 0,2$  {Boucher, 2013}. Le plomb et le mercure ne sont donc pas inclus dans le modèle de régression linéaire multivarié final. Cela peut faire douter de l'hypothèse qui suppose une équivalence entre point de QI à 7 ans et point de motricité fine mesuré à 18 mois par le score ASQ. Cependant, si le plomb et le mercure ne sont pas corrélés au score de motricité fine à 18 mois cela ne veut pas dire que le chlordécone ne sera pas corrélé au score de QI à 7 ans. Sa toxicité à faible dose sur le système nerveux est attestée par les études mécanistiques. Aujourd'hui cette incertitude étant difficilement réductible notre évaluation utilise les seules données disponibles et significatives.

Au total, on peut raisonnablement penser que l'incertitude véhiculée par les FER aurait tendance à sous-estimer les risques plutôt que l'inverse.

Le facteur de conversion des doses externes en concentration sanguine ( $FC_{e/i}$ ) est utilisé pour rendre les FER du cancer du foie et des atteintes rénales compatibles avec les données d'expositions utilisées. Il est basé sur des données de mesures de la décroissance temporelle des chlอร์ดéconémies chez les travailleurs intoxiqués au chlอร์ดécone à Baltimore et Hopewell {Cohn, 1976 ; Adir, 1978}. Il utilise des données animales pour la phase initiale d'internalisation {Bungay, 1981 ; Egle, 1978 ; Kavlock, 1980 ; Lee, 2008b}. Les données humaines sont incertaines en raison des faibles effectifs et de l'absence de femmes dans les cohortes. Ce sont néanmoins les seules données disponibles et elles sont considérées comme de bonne qualité pour l'époque {Guzelian, 1982 ; Guzelian, 1992}. Les données animales sont moins incertaines parce qu'elles utilisent du chlอร์ดécone radio marqué au carbone 14. Par ailleurs, l'extrapolation à l'homme de ces données animales n'est pas trop incertaine parce que l'absorption digestive du chlอร์ดécone est comparable dans toutes les espèces mammifères testées.

Les incertitudes relatives aux expositions mesurées par la chlอร์ดéconémie ont déjà été abordées. Les tranches d'âges des hommes avant et après 2003 ne se recouvrent pas (20-44 ans avant 2003 et >44 ans après 2003), celles des femmes sont limitées à la tranche de 17 à 45 ans. Les données d'exposition des nouveau-nés mélangent les filles et les garçons. Les effectifs sont faibles et surtout plus faibles avant 2003 qu'après. Il n'est pas possible de savoir dans quel sens ces incertitudes influencent les résultats quantitatifs. Néanmoins, la différence de tranche d'âge des hommes entre avant et après 2003 expliquerait peut-être pourquoi ces expositions ont beaucoup plus baissé que celles des femmes et de leurs enfants. Si tel était le cas, cela voudrait dire que les hommes de moins de 44 ans travaillant hors secteur agricole sont plus exposés que leurs aînés âgés de plus de 44 ans. On ne connaît pas de raisons pouvant expliquer ce phénomène.

Les données d'expositions externes utilisées dans l'évaluation alternative comportent d'autres incertitudes. D'abord, il n'y a pas de données d'expositions externes avant 2003. L'étude ESCAL sur les consommations alimentaires fut réalisée entre décembre 2003 et mai 2004 en Martinique {AFSSA, 2005a}. En Guadeloupe, c'est l'enquête CALBAS réalisée en avril 2005

qui a fourni les premières données {AFSSA, 2007a}. L'évaluation des bénéfices attribuables aux actions de préventions n'est donc pas réalisable avec ces données. Ensuite, l'évaluation des impacts sur le développement cognitif n'est pas possible puisque par définition il n'y a pas d'expositions externes *in utero*. Bien que difficilement quantifiables les incertitudes dans l'évaluation des risques avec les expositions externes ont pour effet de sous-estimer les risques, ne serait-ce que par l'impossibilité de prendre en compte les atteintes au développement cognitif.

Les données de population proviennent de l'INSEE {INSEE, 2006}. Elles comportent des incertitudes liées aux techniques d'enquêtes et aux méthodes d'extrapolations entre deux vagues d'enquêtes. Selon les sources consultées les effectifs et les taux de progression de la population Guadeloupéenne varient. Nous avons utilisé une seule et même source pour tous les scénarios ce qui permet de standardiser les comparaisons.



#### 4.13. COUT DES IMPACTS, EVALUATIONS ALTERNATIVES

La prise en compte d'un seuil sans effet est réalisé simplement par l'ajout d'une variable dans le modèle final : la fraction collective d'exposition cumulée «  $F_{thr}$  ». L'estimation de cette variable est incertaine parce que les moyennes et écarts types des chlอร์ดéconémies

(nécessaires pour estimer la  $F_{thr}$ , cf. Équation 8 :  $F_{thr} = \frac{\sum_{i=p_{thr}}^p \text{Exp}_i}{\sum_{i=0}^p \text{Exp}_i}$  Équation 8) n'ont pas été

publiés dans les articles originaux, sauf pour l'étude INSERM (Homme avant 2003) {Multigner, 2006}. On a utilisé la moyenne pondérée des 5 groupes d'expositions définis pour chaque catégorie de population. La moyenne des chlอร์ดéconémies des hommes de 20 à 45 ans avant 2003 est de 7,1 µg/l. Cette valeur est peu différente de la moyenne géométrique publiée par les auteurs de 8,4 µg/l {Multigner, 2006}. Les écarts types qui permettent sont déterminés par itérations successives afin obtenir le meilleur ajustement de la distribution log normale aux valeurs des quartiles d'expositions connus. Seule l'utilisation des données individuelles originales aurait permis de réduire cette incertitude malheureusement elles ne sont pas accessibles.

Finalement, les impacts et les coûts tenant compte d'un seuil sont peu différents des résultats sans seuil. Surtout les bénéfices résultants de la différence entre les deux périodes sont quasiment identiques. Comme le coût des impacts sur le développement cognitif est très supérieur aux autres, les bénéfices en valeurs absolus sont beaucoup plus grands. Au total, la prise en compte d'un seuil sans effet réduit l'estimation des impacts d'environ 30 % mais conduit à un bénéfice entre les deux périodes presque identique à celui obtenu sans tenir compte d'un seuil. Ces résultats sont spécifiques au chlอร์ดécone et à la forme particulière de la distribution des expositions mesurées via la chlอร์ดéconémie. On note également que plus de 50 % du coût des impacts est obtenu avant 2003 quel que soit l'effet considéré dans le groupe le plus exposé (groupe 5, du 75<sup>ème</sup> percentile à la valeur maximale) (cf. Table 34, Table 36, Table 38, Table 40, Table 42). Cette proportion passe à plus de 80 % des impacts après 2003 (cf. Table 35, Table 37, Table 39, Table 41, Table 43). Finalement, la prise en compte d'un seuil ne modifie pas les ordres de grandeur et le sens des conclusions pour la décision en sécurité sanitaire.

En revanche, l'utilisation des données d'expositions externes change considérablement les résultats. Ils correspondent à 4 % du coût des impacts sans seuil mesurés avec les expositions internes (Table 46) et à 0,01 % des impacts avec seuil et expositions internes (Table 47). Cette différence est majoritairement due à l'impossibilité d'estimer les impacts liés au développement cognitif. Si l'on fait abstraction des effets sur le développement cognitif, la comparaison reste très défavorable aux expositions externes avec environ seulement 20 % des impacts capturés sans seuil et environ 0,15 % des impacts capturés avec seuil. L'agence de sécurité sanitaire de l'environnement (ANSES) ne retient que les atteintes rénales avec un seuil de 0,5 µg/kg/j. Dans ce cas, le coût des impacts serait de 3 à 99 €/ans (Table 47). Ces impacts sont sans commune mesure avec les coûts de prévention 3,25 M €/ans.

#### **4.14. COUT DES PROGRAMMES DE PREVENTION**

Le coût de la prévention des expositions au chlordécone mis en regard du coût des impacts sanitaires est issu du bilan comptable du 1<sup>er</sup> plan chlordécone pour la période 2008-2010 {CGEDD, 2011}. On ne connaît pas le montant exact des dépenses engagées pendant la période 2003-2008. Par simplification, on a considéré qu'ils étaient du même ordre de grandeur qu'entre 2008 et 2010 puis ajustés sur l'inflation entre les deux périodes. Quoiqu'il en soit, ces coûts sont probablement sous-estimés parce que seules les dépenses spécifiques sont comptabilisées. Par exemple, le temps de travail des personnels de la fonction publique et des collectivités territoriales n'est pas pris en compte. A l'inverse, toutes les dépenses comptabilisées n'ont pas la même efficacité sur la baisse des expositions. Certaines comme le dépistage des sols et eaux contaminées, ou le soutien aux laboratoires d'analyses ou encore les enquêtes alimentaires et les enquêtes épidémiologiques sont indispensables pour connaître l'ampleur du problème et définir des solutions. Néanmoins, leurs effets sur la baisse des expositions sont nuls si elles ne sont pas accompagnées d'actions comme l'exclusion des terres contaminées pour les cultures vivrières, la fermeture de forages contaminés, la surveillance du chlordécone dans les produits alimentaires ou encore les programmes d'information et de sensibilisation de la population.

Au total l'incertitude est grande, aussi ce n'est pas une véritable analyse coûts/bénéfices qui est proposée mais une simple comparaison. Elle indique des bénéfices sanitaires largement supérieurs aux dépenses de préventions qu'ils aient été évalués avec ou sans seuil. En revanche, si on limite les bénéfices sanitaires au seul effet du chlordécone sur la fonction rénale avec seuil et uniquement les expositions externes, alors les dépenses de préventions seraient 82 000 fois supérieures aux bénéfices. Selon notre analyse des mécanismes d'action, les atteintes rénales ne feraient pas partie des effets potentiels du chlordécone à faible dose. Avec 0,5 à 1 % des bénéfices sanitaires totaux, l'exclusion des atteintes rénales dans l'évaluation ne changerait pas significativement les résultats obtenus.

## 5. CONCLUSION

A notre connaissance, c'est la première fois qu'une grille d'analyse des modes d'actions est utilisée pour dissocier parmi les nombreux effets non mutagènes d'une même substance ceux pouvant survenir à faible dose. Les critères permettant de noter chaque mode d'action sont essentiellement liés aux informations factuelles données par les études disponibles pour éviter le jugement d'expert. Le chlordécone est un perturbateur endocrinien bien connu en dépit d'une faible affinité agoniste pour les ER- $\alpha$  et antagonisme pour les ER- $\beta$ . Il interfère de manière complexe avec un grand nombre de processus dans la machinerie cellulaire. Ses mécanismes d'actions sont seulement partiellement comparables aux témoins positifs utilisés comme l'estradiol et le phénobarbital. Il emprunte d'autres voies que la signalisation œstrogénique principalement : l'induction des cytochromes hépatiques, la perturbation du calcium intra cellulaires et la dépolarisation des membranes cellulaires. Les études disponibles sont nombreuses mais globalement anciennes, parfois pléthoriques (foie et SNC) et parfois lacunaires (développement, rein, maladies auto-immunes). Elles ont été majoritairement orientées sur les effets toxiques aigus que l'on a pu observer chez les ouvriers intoxiqués à Hopewell (USA).

Malgré des incertitudes importantes, quatre effets non mutagènes du chlordécone sont considérés comme potentiellement efficaces à faible dose : les cancers hormonaux dépendants (prostate et sein), les atteintes au développement (probablement SNC et myocarde) et la toxicité sur le foie et sur le système nerveux central. Concernant l'hépatotoxicité, seule l'induction des cytochromes est retenue, ce qui en soit n'est pas suffisant pour altérer gravement le fonctionnement hépatique mais peut contribuer à l'apparition des cancers du foie. Concernant la neurotoxicité, seule la baisse des ATPs est retenue. Il est peu probable qu'à faible dose cela conduise à des manifestations cliniques chez l'adulte sain. En revanche, une contribution aux troubles neurocomportementaux (notamment l'altération des facultés mémorielles) chez le jeune enfant et une contribution à l'apparition des maladies de Parkinson ou d'Alzheimer sont suspectées.

Au total, l'analyse des modes d'action du chlordécone, permet d'orienter l'évaluation des risques sanitaires dans une population exposée à faible dose vers des effets porteurs d'enjeux sanitaires non négligeables.

Enfin, ce panorama des connaissances disponibles sur les modes d'action du chlordécone soulève une question fondamentale en sécurité sanitaire : comment ou vers quoi orienter les recherches sur la toxicité d'une substance chimique ? Dans le cas du chlordécone un schéma d'ensemble manque. Les effets toxiques aigus sont maintenant bien connus mais ces connaissances n'ont plus beaucoup d'utilité car les expositions d'aujourd'hui sont chroniques et de faible intensité. Il reste de nombreuses zones d'ombres dans ce domaine qu'il serait intéressant d'investiguer principalement : déclenchement de maladies auto-immunes, promotion de maladies liées à la dégénérescence neuronale, augmentation de l'athérosclérose, promotion des cancers du sein.

C'est aussi la première fois, à notre connaissance, qu'une étude a produit des fonctions exposition-risques pour les effets non mutagènes du chlordécone à faible dose. C'est aussi certainement une des premières études visant explicitement à appliquer les recommandations de l'académie nationale nord-américaine, décrite dans le Silver book en 2009, sur un cas réel dans une perspective d'aide à la décision pour la sécurité sanitaire.

Le cadre méthodologique proposé ici permet d'obtenir des FER produisant une estimation centrale des risques. Ces FER sont robustes aux modèles utilisés, le cadre méthodologique semble donc pouvoir être généralisé. Par ailleurs, les FER présentées sont utilisables dans n'importe quelles populations sans avoir besoin de connaître l'incidence des maladies. Toutefois, certaines sont exprimées en doses internes d'autres en doses externes, selon l'unité dans lesquelles les expositions sont exprimés, une conversion dose externe dose interne sera nécessaire. Ces FER véhiculent des incertitudes qui sont encadrées par une valeur inférieure et une valeur supérieure pour chaque FER. Elles permettront d'estimer l'ampleur des enjeux sanitaires liés à l'exposition chronique à faible dose de chlordécone en Guadeloupe. Leur utilisation pour établir des valeurs de références génériques de type RfD ou DJA supposerait de prendre en compte la variabilité inter individuelle humaine et de fixer un niveau de risque à ne pas dépasser.

Ce travail présente une double originalité. C'est le premier à prendre en compte un scénario d'évaluation quantitative des risques sanitaires sans seuil d'effet toxique, ce qui est de plus en plus souvent recommandé pour les perturbateurs endocriniens. C'est aussi le premier travail à monétariser les impacts sanitaires du chlordécone. La nouvelle démarche d'évaluation quantitative des risques s'avère féconde d'informations utiles à la décision. Sa plasticité lui permet de comparer des options fondamentales comme l'existence ou non d'un seuil, la prise en compte d'expositions externes ou internes sous forme de distribution ou de moyenne. Elle permet aussi une comparaison du coût des actions de prévention avec les bénéfices sanitaires qu'elles engendrent. Enfin les résultats obtenus facilitent la hiérarchisation des priorités de sécurité sanitaire. On recommande cette démarche quantitative pour les facteurs d'environnement auxquels sont déjà exposées les populations.

Les actions de réduction des expositions au chlordécone en Guadeloupe, coutant 3 fois moins cher que les impacts sanitaires qu'elles permettent d'éviter, apparaissent efficaces et assez justifiées du point de vue du coût social. La rémanence du chlordécone dans les sols plaide pour une pérennisation de ces actions sur le long terme. Le niveau des dépenses de prévention nécessaire à maintenir la situation dans des limites acceptables demande des calculs économiques plus complexes que ceux réalisés ici. En première approximation, maintenir l'engagement financier du premier plan chlordécone serait une bonne garantie contre un retour en arrière des expositions au chlordécone. Une surveillance systématique des chlordéconémies sur un échantillon représentatif serait très utile pour le pilotage de ces actions. La surveillance des denrées alimentaires doit être maintenue principalement dans le but d'évincer des circuits de distribution les aliments contaminés, mais l'utilité des données produites pour l'évaluation des risques est très incertaine.

Des enquêtes épidémiologiques permettant d'étudier le rôle du chlordécone dans les pathologies qui n'ont pas pu être prises en compte faute de données quantitatives permettant de dériver une fonction exposition-risques (neurotoxicité, maladies auto immunes, autres effets sur le développement) seraient également nécessaires. Les connaissances toxicologiques disponibles étant anciennes et principalement orientées vers les effets toxiques aigus à fortes doses, il serait utile de prévoir des études mécanistiques sur ces effets « orphelins » avant la mise en œuvre d'études épidémiologiques. Enfin, prolonger le suivi des enfants de la cohorte TIMOUN permettrait de réduire l'incertitude sur les enjeux sanitaires liés à l'impact du chlordécone sur le développement cognitif.

## 6. SIGLES

ADN : Acide DésoxyriboNucléique	LES : Lupus Erythémateux Systémique
AIC : Akaike's Information Criterion (Critère d'information d'Akaike)	LOAEL: Lowest Observed Adverse Effect Level (Plus petit niveau d'effet néfaste observé)
AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments	LQA : Limite de Quantification Analytique
ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail	LXR : human Liver X Receptor
AR: Androgen Receptor (Récepteur d'androgènes)	Mg <sup>2+</sup> ATPase: Magnesium ion transport by adenosinetriphosphatase
ASQ: Age and Stage Questionnaire	MLE : Maximum Likelihood Estimation
ATPases : Adénosine Tri Phosphatases	MDA : Mode D'Action
ATSDR: Agency for Toxic Substances and Disease Registry	MOA : Mode Of Action
BMD: Benchmark Dose	Mg <sup>2+</sup> : ions magnésium
BMD <sub>10</sub> : Benchmark Dose pour un excès de risque de 10%	Na <sup>+</sup> : ion sodium
BMD <sub>HED</sub> : Benchmark Dose équivalente en dose humaine	Na <sup>+</sup> ATPase : Sodium ion transport by adenosine triphosphatase
BMR: Benchmark Risk	NAD : Nicotinamide Adenine Dinucleotide
BPA : Biphényle A	NADPH-reductase : hydroxymethylglutaryl-CoA reductase
Ca <sup>2+</sup> : ion calcium	NCI: National Cancer Institute
Ca <sup>2+</sup> ATPase: Calcium transport out of the cell by adenosine tri phosphatase	NF-κB : Nuclear Factor-kappa B
CARM1: Coactivator-associated Arginine Methyltransferase 1 = PMRT4 Protein Arginine N-Methyltransferase 4	NOAEL: No Observed Adverse Effect Level (niveau de dose sans effet néfaste observé)
CCl <sub>4</sub> : Tétrachlorure de carbone	NRC : National Research Council
CHCl <sub>3</sub> : Chloroforme	OCDE: Organisation de Coopération et de Développement Economique
CYP450: Cytochrome P450	ODC : Ornithine décarboxylase
DAF: Dosimetric Adjustment Factor	OMS : Organisation Mondiale de la Santé
DALY: Disability Adjusted Live Year	OR: Odds Ratio
DDE : dichlorodiphényldichloroéthylène	P25, P50, Px: Percentile 25, percentile 50, Percentile x.
DDT : dichlorodiphényltrichloroéthane	PBB : polybrominated biphenyl
DES : Diethylstilbestrol	PBPK : Physiologically Based Pharmacokinetic
DHT : Dehydrotestostérone	PCB : polychlorinated biphenyl
E2: 17-β-estradiol (CASRN : 50-28-2)	POD : Point Of Departure (Point de départ)
EC <sub>50</sub> : Effective Concentration at 50% (concentration efficace à 50%)	PMRT : Arginines méthyle transférases
ERα/ERβ: Estrogen Receptor alpha / Estrogen Receptor beta	ppm : partie par million
ERF : Exposure-Response Function	PR: Récepteurs de la Progestérone
FC: Facteur de Conversion	PSE : Protéines Sériques Extracellulaires
FER : Fonction Exposition-Réponse	PXR : Pregnane X Receptor
FXR : human Farnesoid X Receptor	QI: Quotient Intellectuel
IC <sub>95%</sub> : Intervalle de confiance à 95 % (risque 1 <sup>er</sup> espèce = 5%)	RBA : Relative Binding Affinity
INRA : Institut National de la Recherche Agronomique	RfD: Referent Dose (Dose de référence = seuil de dose sans effet)
InVS : Institut de Veille Sanitaire	ROS : Espèce d'Oxygène Réactive
IQ : Inter Quartile	RR: Relative risk (Risque Relatif)
IQR : Inter Quartile Range	SNC: Système Nerveux Central
K <sup>+</sup> : ion potassium	USA: United States of America
K <sup>+</sup> ATPase : Potassium ion transport by adenosine tri phosphatase	US-EPA : United States Environmental Protection Agency
LOQ: Limit of Quantification	VOLY : Value of Live Year
	WHO : World Health Organization
	βM: Moyenne des valeurs manquantes selon la méthode β-substitution

## 7. ANNEXE 1

Articles sur l'amplification des effets hépatiques de certaines substances chimiques, notamment les halométhanes, par le chlordécone.

- Agarwal AK, Berndt WO, Mehendale HM. Possible nephrotoxic effect of carbon tetrabromide and its interaction with chlordécone. Toxicology letters. 1983a;17(1-2):57-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6194576>
- Agarwal AK, Mehendale HM. Potentiation of **bromotrichloromethane** hepatotoxicity and lethality by chlordécone preexposure in the rat. Fundamental and applied toxicology : official journal of the Society of Toxicology. 1982;2(4):161-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6193023>
- Agarwal AK, Mehendale HM. Effect of adrenalectomy on chlordécone potentiation of carbon tetrachloride hepatotoxicity. Fundamental and applied toxicology : official journal of the Society of Toxicology. 1983b;3(6):507-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6198234>
- Agarwal AK, Mehendale HM. Potentiation of CCl<sub>4</sub> hepatotoxicity and lethality by chlordécone in female rats. Toxicology. 1983c;26(3-4):231-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6190268>
- Agarwal AK, Mehendale HM. Absence of potentiation of bromoform hepatotoxicity and lethality by chlordécone. Toxicology letters. 1983d;15(2-3):251-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6187108>
- Agarwal AK, Mehendale HM. Perturbation of Calcium Homeostasis by CCl<sub>4</sub> in Rats Pretreated with Chlordécone and Phenobarbital. Environmental Health Perspectives. 1984a;57:289-91
- Agarwal AK, Mehendale HM. CCl<sub>4</sub>-induced alterations in Ca<sup>++</sup> homeostasis in chlordécone and phenobarbital pretreated animals. Life sciences. 1984a;34(2):141-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6198578>
- Agarwal AK, Mehendale HM. Excessive Hepatic Accumulation Of Intracellular Ca<sup>2+</sup> In Chlordécone Potentiated CCl<sub>4</sub> Toxicity. Toxicology. 1984b;30(1):17-24
- Agarwal AK, Mehendale HM. Chlordécone potentiation of CCl<sub>4</sub> hepatotoxicity in ovariectomized rats. Toxicology. 1984b;29(4):315-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6199870>
- Agarwal AK, Mehendale HM. Excessive hepatic accumulation of intracellular Ca<sup>2+</sup> in chlordécone potentiated CCl<sub>4</sub> toxicity. Toxicology. 1984c;30(1):17-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6199871>
- Agarwal AK, Mehendale HM. Perturbation of calcium homeostasis by CCl<sub>4</sub> in rats pretreated with chlordécone and phenobarbital. Environ Health Perspect. 1984d;57:289-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6209127>
- Agarwal AK, Mehendale HM. Effect of chlordécone on carbon tetrachloride-induced increase in calcium uptake in isolated perfused rat liver. Toxicology and applied pharmacology. 1986;83(2):342-8
- Bell AN, Mehendale HM. The effect of dietary exposure to a mirex plus chlordécone combination on CCl<sub>4</sub> hepatotoxicity. Fundamental and applied toxicology : official journal of the Society of Toxicology. 1985;5(4):679-87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2412926>
- Bell AN, Mehendale HM. Comparative changes in hepatic DNA, RNA, protein, lipid, and glycogen induced by a subtoxic dose of CCl<sub>4</sub> in chlordécone, mirex, and phenobarbital pretreated rats. Toxicology letters. 1987;35(2-3):191-200. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2435023>
- Bell AN, Young RA, Lockard VG, Mehendale HM. Protection of chlordécone-potentiated carbon tetrachloride hepatotoxicity and lethality by partial hepatectomy. Archives of toxicology. 1988;61(5):392-405. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2456051>
- Blain RB, Reeves R, Ewald KA, Leonard D, Calabrese EJ. Susceptibility to chlordécone-carbon tetrachloride induced hepatotoxicity and lethality is both age and sex dependent. Toxicol Sci. 1999;50(2):280-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10478865>
- Britton RS, Dolak JA, Glende EA, Jr., Recknagel RO. Potentiation of carbon tetrachloride hepatotoxicity by chlordécone: dose-response relationships and increased covalent binding in vivo. J Biochem Toxicol. 1987;2:43-55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2469794>
- Britton RS, Dolak JA, Glende EAJR, Recknagel RO. Potentiation of carbon tetrachloride hepatotoxicity by chlordécone: dose-response relationships and increased covalent binding in vivo. J Biochem Toxicol. 1987;2(SPRING):43-56
- Cai Z, Mehendale HM. Lethal Effects of CCl<sub>4</sub> and Its Metabolism by Mongolian Gerbils Pretreated with Chlordécone, Phenobarbital, or Mirex. Toxicology and applied pharmacology. 1990;104(3):511-20
- Cai Z, Mehendale HM. Hepatotoxicity and lethality of halomethanes in Mongolian gerbils pretreated with chlordécone, phenobarbital or mirex. Archives of toxicology. 1991;65(3):204-12



- Cai Z, Mehendale HM. Resiliency to amplification of carbon tetrachloride hepatotoxicity by chlordecone during postnatal development in rats. *Pediatric research*. 1993;33(3):225-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7681558>
- Cai ZW, Mehendale HM. Lethal effects of CCl<sub>4</sub> and its metabolism by Mongolian gerbils pretreated with chlordecone, phenobarbital, or mirex. *Toxicology and applied pharmacology*. 1990;104(3):511-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1696756>
- Calabrese EJ. Toxicological Consequences of Multiple Chemical Interactions: A Primer. *Toxicology*. 1995;2(3):121-35
- Chaudhury S, Mehendale HM. Amplification of CCl<sub>4</sub> toxicity by chlordecone: destruction of rat hepatic microsomal cytochrome P-450 subpopulation. *J Toxicol Environ Health*. 1991;32(3):277-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1705986>
- Chu I, Villeneuve DC, Becking GC, Iverson F, Ritter L, Valli VE, et al. Short-term study of the combined effects of mirex, photomirex, and kepone with halogenated biphenyls in rats. *J Toxicol Environ Health*. 1980;6(2):421-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6156243>
- Cianflone DJ, Hewitt WR, Villeneuve DC, Plaa GL. Role of biotransformation in the alterations of chloroform hepatotoxicity produced by Kepone and mirex. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1980;53(1):140-9.
- Curtis LR. Hepatic dysfunction produced by mirex, photomirex and chlordecone and their interactions with carbon tetrachloride. *Diss Abstr Int B*. 1980;41(5)
- Curtis LR, Mehendale HM. Potentiation of hepatotoxicity by carbon tetrachloride following preexposure to Kepone in the male rat. *Pharmacologist*. 1978;20(3)
- Curtis LR, Mehendale HM. Specificity of chlordecone-induced potentiation of carbon tetrachloride hepatotoxicity. Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals. 1980;8(1):23-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6153597>
- Curtis LR, Thureson-Klein AK, Mehendale HM. Ultrastructural and biochemical correlates of the specificity of chlordecone-potentiated carbon tetrachloride hepatotoxicity. *J Toxicol Environ Health*. 1981a;7(3-4):499-517. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6169839>
- Curtis LR, Williams WL, Mehendale HM. Potentiation of the hepatotoxicity of carbon tetrachloride following preexposure to chlordecone (kepone) in the male rat. *Toxicology and applied pharmacology*. 1979;51(2):283-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/93792>
- Dalu A, Cronin GM, Lyn-Cook BD, Mehendale HM. Age-related differences in TGF- $\alpha$  and proto-oncogenes expression in rat liver after a low dose of carbon tetrachloride. *J Biochem Toxicol*. 1995a;10(5):259-64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8847708>
- Dalu A, Mehendale HM. Efficient tissue repair underlies the resiliency of postnatally developing rats to chlordecone + CCl<sub>4</sub> hepatotoxicity. *Toxicology*. 1996;111(1-3):29-42
- Dalu A, Rao PS, Mehendale HM. Colchicine antimetabolism abolishes resiliency of postnatally developing rats to chlordecone-amplified carbon tetrachloride hepatotoxicity and lethality. *Environ Health Perspect*. 1998;106(9):597-606. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9721260>
- Dalu A, Warbritton A, Bucci TJ, Mehendale HM. Age-related susceptibility to chlordecone-potentiated carbon tetrachloride hepatotoxicity and lethality is due to hepatic quiescence. *Pediatric research*. 1995b;38(2):140-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7478807>
- Davis ME, Mehendale HM. Functional and biochemical correlates of chlordecone exposure and its enhancement of carbon tetrachloride hepatotoxicity. *Toxicology*. 1980;15(2):91-104
- De Lamirande E, Plaa GL. 1,3-butanediol pretreatment on the cholestasis induced in rats by manganese-bilirubin combination, taurothiocholic acid or alpha-naphthylisothiocyanate. *Toxicology and applied pharmacology*. 1981;59(3):467-75
- Desai D, Pentyala SN, Trotman CH, Vig PJ, Sekhon BS. Combined effects of carbon tetrachloride and chlordecone on calmodulin activity in gerbil brain. *J Toxicol Environ Health*. 1991;34(2):219-28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1717700>
- Dolak JA, Britton RS, Glende EA, Jr., Recknagel RO. Chlordecone does not interfere with hepatic repair after carbon tetrachloride or partial hepatectomy. *J Biochem Toxicol*. 1987;2:57-66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2469795>
- Ebel RE, Barlow RL, McGrath EA. Chloroform Hepatotoxicity in the Mongolian Gerbil. *Fundamental and Applied Toxicology*. 1987;8(2):207-16
- Ebel RE, McGrath EA. CCl<sub>4</sub>-hepatotoxicity in the Mongolian gerbil: influence of monooxygenase system induction. *Toxicology letters*. 1984a;22(2):205-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6206609>
- Faroon OM, Henry RW, Soni MG, Mehendale HM. Potentiation of bromotrichloromethane hepatotoxicity by chlordecone: Biochemical and ultrastructural study. *Toxicology and applied pharmacology*. 1991;110(2):185-97
- Faroon OM, Henry RW, Soni MG, Mehendale HM. Potentiation of BrCCl<sub>3</sub> hepatotoxicity by chlordecone: biochemical and ultrastructural study. *Toxicology and applied pharmacology*. 1991;110(2):185-97. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1716382>
- Faroon OM, Mehendale HM. Bromotrichloromethane hepatotoxicity: The role of stimulated hepatocellular regeneration in recovery: Biochemical and histopathological studies in control and chlordecone pretreated male rats. *Toxicol Pathol*. 1990;18(4 PART 2):667-77
- Fouse BL, Hodgson E. Effect of Chlordecone and Mirex on the Acute Hepatotoxicity of Acetaminophen in Mice. *General Pharmacology*. 1987;18(6):623-30

- Glende EA, Jr., Lee PY. Isopropanol and chlordecone potentiation of carbon tetrachloride liver injury: retention of potentiating action in hepatocyte suspensions prepared from rats given isopropanol or chlordecone. *Experimental and molecular pathology*. 1985;42(2):167-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2579844>
- Hegarty JM, Glende EA, Jr., Recknagel RO. Potentiation by chlordecone of the defect in hepatic microsomal calcium sequestration induced by carbon tetrachloride. *J Biochem Toxicol*. 1986;1(2):73-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2482892>
- Hewett WR, Cote MG, Plaa GL. Acute alteration of chloroform-induced hepato- and nephrotoxicity by Mirex and Kepone. *Fed Proc Fed Am Soc Exp Biol*. 1978;37(3)
- Hewitt LA, Ayotte P, Plaa GL. Modifications in rat hepatobiliary function following treatment with acetone 2 butanone 2 hexanone mirex or chlordecone and subsequently exposed to chloroform. *Toxicology and applied pharmacology*. 1986;83(3):465-73
- Hewitt LA, Hewitt WR, Plaa GL. Fractional hepatic distribution of  $^{14}\text{CHCl}_3$  in mice and rats treated with Kepone or mirex. *Pharmacologist*. 1981;23(3).
- Hewitt LA, Hewitt WR, Plaa GL. Fractional hepatic localization of  $^{14}\text{CHCl}_3$  in mice and rats treated with chlordecone or mirex. *Fundamental and applied toxicology : official journal of the Society of Toxicology*. 1983;3(6):489-95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6198233>
- Hewitt LA, Caille G, Plaa GL. Temporal relationships between biotransformation, detoxication, and chlordecone potentiation of chloroform-induced hepatotoxicity. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 1986;64(4):477-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2425914>
- Hewitt LA, Palmason C, Masson S, Plaa GL. Evidence for the involvement of organelles in the mechanism of ketone-potentiated chloroform-induced hepatotoxicity. *Liver*. 1990;10(1):35-48
- Hewitt WR, Miyajima H, Cote MG, Plaa GL. Acute alteration of chloroform-induced hepato- and nephrotoxicity by Mirex and Kepone. *Toxicology and applied pharmacology*. 1979;48(3):509-27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/89712>
- Iijima M, Cote MG, Plaa GL. A semiquantitative morphologic assessment of chlordecone-potentiated chloroform hepatotoxicity. *Toxicology letters*. 1983;17(3-4):307-14
- Klingensmith JS, Lockard V, Mehendale HM. Acute Hepatotoxicity And Lethality Of  $\text{CCl}_4$  In Chlordecone-Pretreated Rats. *Experimental and Molecular Pathology*. 1983;39(1):1-10
- Klingensmith JS, Mehendale HM. Potentiation of brominated halomethane hepatotoxicity by chlordecone in the male rat. *Toxicology and applied pharmacology*. 1981;61(3):378-84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6173934>
- Klingensmith JS, Mehendale HM. Potentiation of  $\text{CCl}_4$  lethality by chlordecone. *Toxicology letters*. 1982a;11(1-2):149-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6178186>
- Klingensmith JS, Mehendale HM. Destruction of hepatic mixed-function oxygenase parameters by carbon tetrachloride in rats following acute treatment with chlordecone, mirex and phenobarbital. *Life sciences*. 1983;33(23):2339-48
- Klingensmith JS, Mehendale HM. Hepatic Microsomal Metabolism Of  $\text{CCl}_4$  After Pretreatment With Chlordecone, Mirex, Or Phenobarbital In Male Rats. *Drug Metabolism and Disposition*. 1983;11(4):329-34
- Klingensmith JS, Mehendale HM. Destruction of hepatic mixed-function oxygenase parameters by  $\text{CCl}_4$  in rats following acute treatment with chlordecone, Mirex, and phenobarbital. *Life sciences*. 1983b;33(23):2339-48. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6196592>
- Kodavanti PR, Joshi UM, Mehendale HM, Lockard VG. Chlordecone (Kepone)-potentiated carbon tetrachloride hepatotoxicity in partially hepatectomized rats--a histomorphometric study. *J Appl Toxicol*. 1989c;9(6):367-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2482307>
- Kodavanti PR, Joshi UM, Young RA, Bell AN, Mehendale HM. Role of hepatocellular regeneration in chlordecone potentiated hepatotoxicity of carbon tetrachloride. *Archives of toxicology*. 1989b;63(5):367-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2479360>
- Kodavanti PR, Kodavanti UP, Faroon OM, Mehendale HM. Pivotal role of hepatocellular regeneration in the ultimate hepatotoxicity of  $\text{CCl}_4$  in chlordecone-, mirex-, or phenobarbital-pretreated rats. *Toxicol Pathol*. 1992;20(4):556-69. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1284994>
- Kodavanti PR, Kodavanti UP, Mehendale HM. Altered hepatic energy status in chlordecone (Kepone)-potentiated  $\text{CCl}_4$  hepatotoxicity. *Biochem Pharmacol*. 1990a;40(4):859-66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1696822>
- Kodavanti PR, Kodavanti UP, Mehendale HM. Carbon tetrachloride-induced alterations of hepatic calmodulin and free calcium levels in rats pretreated with chlordecone. *Hepatology*. 1991;13(2):230-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1704867>
- Kodavanti PR, Rao VC, Mehendale HM. Loss of calcium homeostasis leads to progressive phase of chlordecone-potentiated carbon tetrachloride hepatotoxicity. *Toxicology and applied pharmacology*. 1993;122(1):77-87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7690997>
- Kodavanti PRS, Kodavanti UP, Mehendale HM. Altered hepatic energy status in chlordecone (Kepone)-potentiated carbon tetrachloride hepatotoxicity. *Biochem Pharmacol*. 1990c;40(4):859-66

- Kodavanti PRS, Kodavanti UP, Mehendale HM. Carbon tetrachloride-induced alterations of hepatic calmodulin and free calcium levels in rats pretreated with chlordecone. *Hepatology*. 1991;13(2):230-8
- Kodavanti PRS, Rao VC, Mehendale HM. Loss of calcium homeostasis leads to progressive phase of chlordecone-potentiated carbon tetrachloride hepatotoxicity. *Toxicology and applied pharmacology*. 1993;122(1):77-87
- Lockard VG, Mehendale HM, O'Neal RM. Chlordecone-induced potentiation of carbon tetrachloride hepatotoxicity: a morphometric and biochemical study. *Experimental and molecular pathology*. 1983;39(2):246-55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6194013>
- Mehendale HM. Potentiation of halomethane hepatotoxicity: chlordecone and carbon tetrachloride. *Fundamental and applied toxicology : official journal of the Society of Toxicology*. 1984;4(3 Pt 1):295-308. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6204898>
- Mehendale HM. Mechanism of the lethal interaction of chlordecone and CCl<sub>4</sub> at non-toxic doses. *Toxicology letters*. 1989a;49(2-3):215-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2481348>
- Mehendale HM. Potentiation of halomethane hepatotoxicity by chlordecone: a hypothesis for the mechanism. *Medical hypotheses*. 1990;33(4):289-99. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1708849>
- Mehendale HM. Amplified interactive toxicity of chemicals at nontoxic levels: mechanistic considerations and implications to public health. *Environ Health Perspect*. 1994;102 Suppl 9:139-49
- Mehendale HM, Klingensmith JS. In vivo metabolism of CCl<sub>4</sub> by rats pretreated with chlordecone, mirex, or phenobarbital. *Toxicology and applied pharmacology*. 1988;93(2):247-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2451866>
- Mehendale HM, Purushotham KR, Lockard VG. The time course of liver injury and [3H]thymidine incorporation in chlordecone-potentiated CHCl<sub>3</sub> hepatotoxicity. *Experimental and molecular pathology*. 1989b;51(1):31-47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2475365>
- Mehendale HM, Ray SD. Inhibition of cell division in hepatoma cell cultures by chlordecone and carbon tetrachloride combination. *Toxicol In Vitro*. 1990;4(3):179-84
- Mehendale HM, Ray SD. Inhibition of cell division in hepatoma cell cultures by chlordecone and carbon tetrachloride combination. *Toxicol In Vitro*. 1990a;4(3):179-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20837413>
- Mehendale HM, Ray SD, Cai Z. Paradoxical toxicity of carbon tetrachloride in isolated hepatocytes from chlordecone, phenobarbital and mirex pretreated rats. *In Vitro Toxicol*. 1991;4(3):187-96
- Mehendale HM, Ray SD, Cai Z. Paradoxical Toxicity of CCl<sub>4</sub> in Isolated Hepatocytes from Chlordecone, Phenobarbital and Mirex Pretreated Rats. *In Vitro Toxicology A Journal of Molecular and Cellular Toxicology*. 1991;4(3):187-96
- Mehendale HM, Thakore KN, Gargas ML, Andersen ME. Relationship of hepatotoxicity and lethality with metabolic constants of bromocarbon trichloride in rats pretreated with chlordecone phenobarbital and mirex. Xith International Congress of Pharmacology, Amsterdam, Netherlands, July 1-6, 1990 *Eur J Pharmacol*. 1990;183(4):1539
- Murali B, Korrapati MC, Warbritton A, Latendresse JR, Mehendale HM. Tolerance of aged Fischer 344 rats against chlordecone-amplified carbon tetrachloride toxicity. Mechanisms of ageing and development. 2004;125(6):421-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15178132>
- Plaa GL, Caille G, Vezina M, Iijima M, Cote MG. Chloroform interaction with chlordecone and mirex: correlation between biochemical and histological indices of toxicity and quantitative tissue levels. *Fundamental and applied toxicology : official journal of the Society of Toxicology*. 1987;9(2):198-207. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2443411>
- Purushotham KR, Lockard VG, Mehendale HM. Amplification of chloroform hepatotoxicity and lethality by dietary chlordecone (kepone) in mice. *Toxicol Pathol*. 1988;16(1):27-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2453913>
- Rao SB, Mehendale HM. Protection from chlordecone (Kepone)-potentiated CCl<sub>4</sub> hepatotoxicity in rats by fructose 1,6-diphosphate. *The International journal of biochemistry*. 1989b;21(9):949-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2480256>
- Rao SB, Mehendale HM. Halomethane-chlordecone (CD) interactive hepatotoxicity--current concepts on the mechanism. *Indian journal of biochemistry & biophysics*. 1993;30(4):191-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7506228>
- Rao SB, Young RA, Mehendale HM. Hepatic polyamines and related enzymes following chlordecone-potentiated carbon tetrachloride toxicity in rats. *J Biochem Toxicol*. 1989a;4(1):55-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2475629>
- Rao SB, Young RA, Mehendale HM. Perturbations in polyamines and related enzymes following chlordecone-potentiated bromotrichloromethane hepatotoxicity. *J Biochem Toxicol*. 1990;5(1):23-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1698228>
- Soni MG, Mehendale HM. Protection from chlordecone-amplified carbon tetrachloride toxicity by cyanidanol: biochemical and histological studies. *Toxicology and applied pharmacology*. 1991;108(1):46-57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1706539>
- Soni MG, Mehendale HM. Hepatic failure leads to lethality of chlordecone-amplified hepatotoxicity of carbon tetrachloride. *Fundamental And Applied Toxicology*. 1993;21(4):442-50
- Soni MG, Mehendale HM. Adenosine triphosphate protection of chlordecone-amplified CCl<sub>4</sub> hepatotoxicity and lethality. *Journal Of Hepatology*. 1994;20(2):267-74

- Soni MG, Mehendale HM. Role of tissue repair in toxicologic interactions among hepatotoxic organics. Environ Health Perspect. 1998;106 Suppl 6:1307-17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9860886>
- Young RA, Mehendale HM. Carbon tetrachloride metabolism in partially hepatectomized and sham-operated rats pre-exposed to chlordecone (Kepone). J Biochem Toxicol. 1989;4(4):211-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2483848>

## 8. ANNEXE 2

Résultats du dépistage à haut rendement des interactions gènes / protéines / maladies humaines du chlordécone réalisée gratuitement par Adouze (non publié).

La méthode a été publiée antérieurement et indépendamment des résultats présentées dans le tableau suivant {Audouze, 2011;Audouze, 2010}.

score	Approved Symbol	Approved Name	Gene Phenotype Relationships (OMIM : <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim</a> )	Fonction (gene with protein product)
930	ESR1	estrogen receptor 1	Breast cancer Estrogen resistance {Atherosclerosis, susceptibility to} {HDL response to hormone replacement, augmented} {Migraine, susceptibility to} {Myocardial infarction, susceptibility to}.	Estrogen controls many cellular processes including growth, differentiation and function of the reproductive system. In females, estrogen's main targets are the ovaries, uterus, vagina and mammary glands. In the male, target organs are the testes, prostate and epididymis. Estrogen is also responsible for the growth and maintenance of the skeleton and the normal functioning of the cardiovascular and nervous systems. Estrogen exerts most of its actions via estrogen receptors (ER). This gene encodes an estrogen receptor, a ligand-activated transcription factor composed of several domains important for hormone binding, DNA binding, and activation of transcription. The protein localizes to the nucleus where it may form a homodimer or a heterodimer with estrogen receptor 2. Estrogen and its receptors are essential for sexual development and reproductive function, but also play a role in other tissues such as bone. Estrogen receptors are also involved in pathological processes including breast cancer, endometrial cancer, and osteoporosis.
856	CYP2B6	cytochrome P450, family 2-B (phenobarbital-inducible), polypeptide 6	Efavirenz, poor metabolism of {Efavirenz central nervous system toxicity, susceptibility to} (efavirenz est un traitement du HIV){Nicotine addiction, protection from}	Cytochromes P450 are a group of heme-thiolate monooxygenases. In liver microsomes, this enzyme is involved in an <b>NADPH</b> -dependent electron transport pathway. It oxidizes a variety of structurally unrelated compounds, including steroids, fatty acids, and xenobiotics. This protein localizes to the endoplasmic reticulum and its expression is induced by <b>phenobarbital</b> . The enzyme is known to metabolize some xenobiotics, <b>such as the anti-cancer drugs cyclophosphamide and ifosfamide</b> . Transcript variants for this gene have been described; however, it has not been resolved whether these transcripts are in fact produced by this gene or by a closely related pseudogene, CYP2B7.
841	LTF	lactotransferrin	rien	This gene is a member of the transferrin family of genes and its protein product is found in the secondary granules of neutrophils. The protein is a major iron-binding protein in milk and body secretions with an antimicrobial activity (which depends on the extracellular cation concentration), making it an important component of the non-specific immune system. The protein demonstrates a broad spectrum of properties, including regulation of iron homeostasis, host defense against a broad range of microbial infections, anti-inflammatory activity, regulation of cellular growth and differentiation and protection against cancer development and metastasis. Alternatively spliced transcript variants encoding different isoforms have been found for this gene.
838	EPHX1	epoxide hydrolase 1, microsomal (xenobiotic)	?Fetal hydantoin syndrome Diphenylhydantoin toxicity Hypercholanemia familial Preeclampsia, susceptibility to}	Epoxide hydrolase is a critical biotransformation enzyme that converts epoxides from the degradation of aromatic compounds to trans-dihydrodiols which can be conjugated and excreted from the body. Epoxide hydrolase functions in both the activation and detoxification of epoxides. Mutations in this gene cause preeclampsia, epoxide hydrolase deficiency or increased epoxide hydrolase activity.
822	PRL	prolactin	Roitman et al. (1980) described an obese, slightly mentally retarded 4-year-old boy with large testes. The only endocrine disorder found was absence of an increase in plasma prolactin after stimulation. No information relevant to a possible genetic basis was available.	Prolactin acts primarily on the mammary gland by promoting lactation
822	PGR	progesterone receptor	?progesterone resistance Progesterone prepares the endometrium for blastocyst implantation and allows maintenance of pregnancy. The major sources of progesterone are the corpus luteum during the second half of the menstrual cycle and at the beginning of pregnancy, and the placenta. The main hormones responsible for stimulation of progesterone secretion are luteinizing hormone (LH) for the corpus luteum of the menstrual cycle and chorionic gonadotropin for the corpus luteum of pregnancy. Complete end-organ resistance to progesterone would be incompatible with reproductive competence in females. Males would not be expected to be affected since progesterone has no known function in men. Failure of the uterus to respond to progesterone would lead to the development of a 'constantly proliferative' endometrium incompatible with blastocyst implantation. Partial resistance to progesterone, on the other hand, would be expected to be associated with various degrees of incomplete maturation of the endometrium, perhaps expressed clinically as infertility or early abortions. The syndrome would present with the clinical and histologic picture of a luteal phase defect in which the life span of the corpus luteum and the plasma progesterone concentrations would be normal or elevated.	Progesterone receptors (PRs) are nuclear hormone receptors of the NR3C class, which also includes mineralocorticoid, glucocorticoid and androgen receptors. They exist as homodimers coupled to Hsp90 or HMGB proteins, which are shed upon activation. The major signaling pathway used by progesterone receptors is via direct DNA binding and transcriptional regulation of target genes. They can also signal by binding to other proteins, mainly with transcription factors such as NF-kappaB, AP-1 or STAT. Progesterone receptors are found in the female reproductive tract, mammary glands, brain and pituitary gland and receptor expression is induced by estrogen. Well established functions of progesterone receptors include ovulation, implantation, mammary gland development and maintenance of pregnancy. In addition, progesterone, signaling through the progesterone receptor, increases the ventilatory response of the respiratory centers to carbon dioxide and decreases arterial and alveolar PCO2 in the luteal phase of the menstrual cycle and during pregnancy.

778	ESR2	estrogen receptor 2 (ER beta)	<p>Enmark et al. (1997) reported the genomic structure of the ESR2 gene, which they referred to as ER-beta. The ESR2 gene comprises 8 exons spanning approximately 40 kb. ESR2 is expressed in multiple tissues, including developing spermatids of the testis and in ovarian granulosa cells. Enmark et al. (1997) concluded that this finding may be pertinent to the investigation of the effects of environmental estrogens on sperm counts and the participation of estrogens in the regulation of follicular growth in humans.</p> <p>Pasquali et al. (2001) investigated the expression of ESRA and ESRB in normal and malignant primary cultures of human prostate epithelial cells and prostate fibroblasts and in the prostate tissue donors. Both ESRA and ESRB mRNAs were found by RT-PCR analysis in 6 normal prostate epithelial cell cultures and normal prostate tissues and in only 1 of 6 cancerous prostate epithelial cell cultures and in the respective cancer tissue donor. The other 5 cancerous epithelial cultures and related cancer tissue donors and all normal and cancerous fibroblast cultures expressed ESRA mRNA alone. Immunoblot analysis, using a polyclonal anti-ESRB (C-terminal) antibody, demonstrated ESRB protein in lysates of all normal epithelial and in 1 of the 6 cancerous epithelial cultures. The authors concluded that the ESRB gene is expressed together with ESRA in normal prostates and prostate epithelial cells, whereas it is barely detectable in prostate cancer and cancerous prostate epithelial cells. They also conclude that prostate malignancy is associated with a potential disorder of estrogen receptor-mediated pathways.</p> <p>The therapeutic effectiveness of selective estrogen receptor modulators such as tamoxifen and raloxifene in breast cancer depends on their antiestrogenic activity. In the uterus, however, tamoxifen is estrogenic. Shang and Brown (2002) showed that both tamoxifen and raloxifene induce the recruitment of corepressors to target gene promoters in mammary cells. In endometrial cells, tamoxifen, but not raloxifene, acts like estrogen by stimulating the recruitment of coactivators to a subset of genes. The estrogen-like activity of tamoxifen in the uterus requires a high level of steroid receptor coactivator-1 (SRC1; 602691) expression. Thus, Shang and Brown (2002) concluded that cell type- and promoter-specific differences in coregulator recruitment determine the cellular response to selective estrogen receptor modulators.</p> <p>In immunocytochemistry studies, Yang et al. (2004) found that ER-beta colocalized almost exclusively with a mitochondrial marker in rat primary neuron, primary cardiomyocyte, and a murine hippocampal cell line. The colocalization of ER-beta and mitochondrial markers was identified by both fluorescence and confocal microscopy. No translocation of ER-beta into the nucleus on 17-beta-estradiol treatment was seen using immunocytochemistry. The study demonstrated that ER-beta is localized to mitochondria, suggesting a role for mitochondrial ER-beta in estrogen effects on this important organelle.</p> <p>E2 enhances the activity of the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ion-exchanging ATPase (see 182310) in various tissues and cells. Li et al. (2011) found that NDRG2 (605272) had a role in E2-dependent upregulation of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase in human cell lines. Chromatin immunoprecipitation, EMSA, and mutation analysis showed that E2 upregulated NDRG2 expression via binding of liganded ER-beta, but not ER-alpha, to an estrogen receptor element in the NDRG2 promoter. Immunoprecipitation analysis and inhibitor studies indicated that upregulated NDRG2 stabilized the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase by directly binding to ATPase beta subunit-1 (ATP1B1; 182330), protecting it from ubiquitination and proteasome-mediated degradation. Knockdown of either ESRB2 or NDRG2 attenuated the effects of E2 on Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase stability and function.</p>	<p>This gene encodes a member of the family of estrogen receptors and superfamily of nuclear receptor transcription factors. The gene product contains an N-terminal DNA binding domain and C-terminal ligand binding domain and is localized to the nucleus, cytoplasm, and mitochondria. Upon binding to 17beta-estradiol or related ligands, the encoded protein forms homo- or hetero-dimers that interact with specific DNA sequences to activate transcription. Some isoforms dominantly inhibit the activity of other estrogen receptor family members. Several alternatively spliced transcript variants of this gene have been described, but the full-length nature of some of these variants has not been fully characterized.</p>
726	NR1I2	nuclear receptor subfamily 1, group 1, member 2	The human nuclear pregnane X receptor (PXR) activates cytochrome P450-3A (124010) expression in response to a wide variety of xenobiotics and plays a critical role in mediating dangerous drug-drug interactions.	Nuclear receptor that binds and is activated by variety of endogenous and xenobiotic compounds. Transcription factor that activates the transcription of multiple genes involved in the metabolism and secretion of potentially harmful xenobiotics, drugs and endogenous compounds. Activated by the antibiotic rifampicin and various plant metabolites, such as hyperforin, guggulipid, colupulone, and isoflavones. Response to specific ligands is species-specific. Activated by naturally occurring steroids, such as pregnenolone and progesterone. Binds to a response element in the promoters of the CYP3A4 and ABCB1/MDR1 genes
669	TRIM25	tripartite motif containing 25 (ex: "tripartite motif-containing 25", "zinc finger protein 147 (estrogen-responsive finger protein)", ZNF147)		Functions as an ubiquitin E3 ligase and as an ISG15 E3 ligase. Involved in innate immune defense against viruses by mediating ubiquitination of DDX58. Mediates 'Lys-63'-linked polyubiquitination of the DDX58 N-terminal CARD-like region which is crucial for triggering the cytosolic signal transduction that leads to the production of interferons in response to viral infection. Promotes ISGylation of 14-3-3 sigma (SFN), an adapter protein implicated in the regulation of a large spectrum signaling pathway. Mediates estrogen action in various target organs
668	CYP3A5	cytochrome P450, family 3-A (nifedipine oxidase), polypeptide 5		Cytochromes P450 are a group of heme-thiolate monooxygenases. In liver microsomes, this enzyme is involved in an NADPH-dependent electron transport pathway. It oxidizes a variety of structurally unrelated compounds, including steroids, fatty acids, and xenobiotics. This protein localizes to the endoplasmic reticulum and its expression is induced by glucocorticoids and some pharmacological agents. The enzyme metabolizes drugs such as nifedipine and cyclosporine as well as the steroid hormones testosterone, progesterone and androstenedione. This gene is part of a cluster of cytochrome P450 genes on chromosome 7q21.1. This cluster includes a pseudogene, CYP3A5P1, which is very similar to CYP3A5. This similarity has caused some difficulty in determining whether cloned sequences represent the gene or the pseudogene. Multiple alternatively spliced transcript variants have been identified for this gene.

667	AKR1C4	aldo-keto reductase family 1, member C4 (chlordecone reductase; 3-alpha hydroxysteroid dehydrogenase, type I; dihydrodiol dehydrogenase 4)	The best known 3-alpha-HSD activity is the transformation of the most potent natural androgen, dihydrotestosterone, into 5-alpha-androstan-3-alpha,17-beta-diol (3-alpha-diol), a compound having much lower activity (Dufort et al., 2001). Type I 3-alpha-hydroxysteroid dehydrogenase was first identified as chlordecone reductase (EC 1.1.1.225), an aldo-keto reductase that catalyzes the bioreduction of chlordecone to chlordecone alcohol in human liver (Molowa et al., 1986).	Catalyzes the transformation of the potent androgen dihydrotestosterone (DHT) into the less active form, 5-alpha-androstan-3-alpha,17-beta-diol (3-alpha-diol). Also has some 20-alpha-hydroxysteroid dehydrogenase activity. The biotransformation of the pesticide <b>chlordecone</b> (kepone) to its corresponding alcohol leads to increased biliary excretion of the pesticide and concomitant reduction of its neurotoxicity since bile is the major excretory route
610	SORD	sorbitol dehydrogenase	Sorbitol dehydrogenase (SORD; EC 1.1.1.14) catalyzes the interconversion of polyols and their corresponding ketoses, and together with aldose reductase (ALDR1; 103880), makes up the sorbitol pathway that is believed to play an important role in the development of diabetic complications. The first reaction of the pathway (also called the polyol pathway) is the reduction of glucose to sorbitol by ALDR1 with NADPH as the cofactor. SORD then oxidizes the sorbitol to fructose using NAD(+) cofactor (summary by Carr and Markham, 1995).	Converts sorbitol to fructose. Part of the polyol pathway that plays an important role in sperm physiology. May play a role in the sperm motility by providing an energetic source for sperm (By similarity)
521	CAT	catalase		This gene encodes catalase, a key antioxidant enzyme in the bodies defense against oxidative stress. Catalase is a heme enzyme that is present in the peroxisome of nearly all aerobic cells. Catalase converts the reactive oxygen species hydrogen peroxide to water and oxygen and thereby mitigates the toxic effects of hydrogen peroxide. Oxidative stress is hypothesized to play a role in the development of many chronic or late-onset diseases such as <b>diabetes, asthma, Alzheimer's disease, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and cancers</b> . Polymorphisms in this gene have been associated with decreases in catalase activity but, to date, acatalasemia is the only disease known to be caused by this gene. Occurs in almost all aerobically respiring organisms and serves to protect cells from the toxic effects of hydrogen peroxide. Promotes growth of cells including T-cells, B-cells, myeloid leukemia cells, melanoma cells, mastocytoma cells and normal and transformed fibroblast cell
515	GPT2	glutamic pyruvate transaminase (alanine aminotransferase) 2	GPT (138200) and GPT2 (EC 2.6.1.2), also known as alanine transaminases, are pyridoxal enzymes that catalyze the reversible transamination between alanine and 2-oxoglutarate to form pyruvate and glutamate. By mediating the conversion of these 4 major intermediate metabolites, these transaminases have roles in gluconeogenesis and in amino acid metabolism.	Catalyzes the reversible transamination between alanine and 2-oxoglutarate to form pyruvate and glutamate
513	ODC1	ornithine decarboxylase 1	ODC promoter activity is influenced by cooperative interactions involving neighboring E-boxes (Walhout et al., 1997). A polymorphic site, situated between 2 E-boxes, was identified in the human ODC promoter and shown to affect MYC-dependent ODC promoter activity in rodent fibroblasts (Guo et al., 2000). Ornithine decarboxylase catalyzes the conversion of ornithine to putrescine in the first and apparently rate-limiting step in polyamine biosynthesis. The activity of the enzyme fluctuates rapidly in response to various growth-promoting stimuli, and ODC exhibits one of the most rapid turnover rates of mammalian proteins. Winqvist et al. (1986) used a mouse cDNA probe to isolate human cDNA clones from a library prepared from human liver mRNA. Unlike the mouse genome, there are only a few ODC genes in the human genome. Human DNA fragments segregated with 2pter-p23 and 7cen-qter in mouse-human somatic cell hybrids containing rearranged chromosomes. Despite the fact that that segment of chromosome 2 contains the NMYC gene (164840), which is involved in a number of neoplasms, coamplification of ODC was not found. The ODC gene on chromosome 2 was tentatively called ODC1 and that on 7 ODC2 (ODCP). Yang-Feng et al. (1987) assigned ODC to 2p25-p24 by Southern blot analysis of DNA from somatic cell hybrids and by in situ hybridization. They also assigned the corresponding gene in the mouse to chromosome 12. ODC is presumably closely linked to RRM2 (180390) because both are amplified in human and mouse hydroxyurea-resistant cells. By in situ hybridization, Radford et al. (1987) narrowed the localization to 2p25. The chromosome 2 locus appears to be the functional ODC gene. Hickok et al. (1987) deduced the complete amino acid sequence of human ODC from a complementary cDNA. Cox et al. (1988) used a genomic probe specific for a functional mouse Odc gene in conjunction with a panel of Chinese hamster x mouse somatic cell hybrids to assign Odc to mouse chromosome 12. There is considerable genetic homology between a region of mouse chromosome 12 and the distal short arm of human chromosome 2. Villani et al. (1989) also presented data on the mapping of Odc on mouse chromosome 12.	L'ornithine décarboxylase (ODC) est une enzyme de la famille des lyases libérant le groupement carboxyle de l'acide aminé ornithine. Il y a production de putrescine (1,4-diaminobutane), une diamine primaire qui alcalinise le milieu. L'ornithine décarboxylase est une enzyme induite par l'anaérobiose et un pH acide
502	AKR1C3	aldo-keto reductase family 1, member C3 (3-alpha hydroxysteroid dehydrogenase, type II)	The aldo-keto reductase family includes 3-alpha-hydroxysteroid dehydrogenase (3-alpha-HSD) as well as dihydrodiol dehydrogenase (AKR1C3) and human chlordecone reductase (CHDR, or AKR1C4; 600451). Aldo-keto reductases catalyze the conversion of aldehydes and ketones to alcohols by utilizing NADH and/or NADPH as a cofactor. 3-Alpha-HSD is a versatile aldo-keto reductase, able to utilize a large array of substrates. By screening a human liver expression library with an antibody against rat 3-alpha-HSD, Qin et al. (1993) isolated cDNAs encoding 4 distinct human aldo-keto reductases: HAKRa (AKR1C4), HAKRb, HAKRc (AKR1C1; 600449), and HAKRd (AKR1C2; 600450). The predicted 323-amino acid HAKR proteins share more than 85% identity. Northern blot analysis revealed that HAKRb is expressed as 1.4- and 1.2-kb mRNAs in several human tissues.	Catalyzes the conversion of aldehydes and ketones to alcohols. Catalyzes the reduction of prostaglandin (PG) D2, PGH2 and phenanthrenequinone (PQ) and the oxidation of 9-alpha,11-beta-PGF2 to PGD2. Functions as a bi-directional 3-alpha-, 17-beta- and 20-alpha HSD. Can interconvert active androgens, estrogens and progestins with their cognate inactive metabolites. <b>Preferentially transforms androstenedione (4-dione) to testosterone</b>
468	KRIT1	KRIT1, ankyrin repeat containing (ancien : CCM1, "cerebral cavernous malformations 1")		Component of the CCM signaling pathway which is a crucial regulator of heart and vessel formation and integrity (By similarity). Negative regulator of angiogenesis. Inhibits endothelial proliferation, apoptosis, migration, lumen formation and sprouting angiogenesis in primary endothelial cells. Promotes AKT phosphorylation in a NOTCH-dependent and independent manner, and inhibits EKR1/2 phosphorylation indirectly through activation of the DELTA-NOTCH cascade. Acts in concert with CDH5 to establish and maintain correct endothelial cell polarity and vascular lumen and these effects are mediated by recruitment and activation of the Par polarity complex and RAP1B. Required for the localization of

				<p>phosphorylated PRKCZ, PARD3, TIAM1 and RAP1B to the cell junction. Plays an important role in the maintenance of the intracellular reactive oxygen species (ROS) homeostasis to prevent oxidative cellular damage. Regulates the homeostasis of intracellular ROS through an antioxidant pathway involving FOXO1 and SOD2. Facilitates the down-regulation of cyclin-D1 (CCND1) levels required for cell transition from proliferative growth to quiescence by preventing the accumulation of intracellular ROS through the modulation of FOXO1 and SOD2 levels</p> <p>This gene encodes a protein containing four ankyrin repeats, a band 4.1/ezrin/radixin/moesin (FERM) domain, and multiple NPXY sequences. The encoded protein is localized in the nucleus and cytoplasm. It binds to integrin cytoplasmic domain-associated protein-1 alpha (ICAP1alpha), and plays a critical role in beta1-integrin-mediated cell proliferation. It associates with junction proteins and RAS-related protein 1A (Rap1A), which requires the encoded protein for maintaining the integrity of endothelial junctions. It is also a microtubule-associated protein and may play a role in microtubule targeting. Mutations in this gene result in cerebral cavernous malformations. Multiple alternatively spliced transcript variants have been found for this gene.</p>
438	DHDH	dihydrodiol dehydrogenase (dimeric)	Trans-dihydrodiol dehydrogenase (DD; EC 1.3.1.20) catalyzes the NADP(+)-linked oxidation of trans-dihydrodiols of aromatic hydrocarbons to the corresponding catechols. DD exists in mammalian tissues in monomeric and dimeric forms with similar but distinct enzymatic properties. See 600449 and 600450 for additional background information on dihydrodiol dehydrogenase.	Dihydrodiol dehydrogenases are not distinct enzymes, but rather an activity of other enzymes such as hydroxysteroid dehydrogenases, aldehyde reductase and carbonyl reductase
435	MBD2	methyl-CpG binding domain protein 2		Binds CpG islands in promoters where the DNA is methylated at position 5 of cytosine within CpG dinucleotides. Binds hemi-methylated DNA as well. Recruits histone deacetylases and DNA methyltransferases. Acts as transcriptional repressor and plays a role in gene silencing. Isoform 1 may enhance the activation of some unmethylated cAMP-responsive promoters. Reports about DNA demethylase activity of isoform 2 are contradictory
417	AKR1C2	aldo-keto reductase family 1, member C2 (dihydrodiol dehydrogenase 2; bile acid binding protein; 3-alpha hydroxysteroid dehydrogenase, type III)	Dihydrodiol dehydrogenase (DD; EC 1.3.1.20), a member of the aldo-oxo reductase (AKR) superfamily, catalyzes the NADP-linked oxidation of trans-dihydrodiols of aromatic hydrocarbons to corresponding catechols. DD in mammalian liver has been implicated in the metabolism of xenobiotic carbonyl compounds, steroids, and prostaglandins because of its broad substrate specificity. Human liver contains 3 isoforms (DD1, 600449; DD2; and DD4, 600451) of DD with 20-alpha- or 3-alpha-hydroxysteroid dehydrogenase activity (Shiraishi et al. (1998)). Dihydrotestosterone (DHT), the primary active androgen in peripheral target tissues, is metabolized by 3-alpha-hydroxysteroid dehydrogenase type III (3-alpha-HSD), encoded by the AKR1C2 gene, forming 5-alpha-androstane-3-alpha,17-beta-diol (3-alpha-diol) (Steiner et al., 2008).	This gene encodes a member of the aldo/keto reductase superfamily, which consists of more than 40 known enzymes and proteins. These enzymes catalyze the conversion of aldehydes and ketones to their corresponding alcohols using NADH and/or NADPH as cofactors. The enzymes display overlapping but distinct substrate specificity. This enzyme binds bile acid with high affinity, and shows minimal 3-alpha-hydroxysteroid dehydrogenase activity. This gene shares high sequence identity with three other gene members and is clustered with those three genes at chromosome 10p15-p14. Three transcript variants encoding two different isoforms have been found for this gene. Works in concert with the 5-alpha/5-beta-steroid reductases to convert steroid hormones into the 3-alpha/5-alpha and 3-alpha/5-beta-tetrahydrosteroids. Catalyzes the inactivation of the most potent androgen 5-alpha-dihydrotestosterone (5-alpha-DHT) to 5-alpha-androstane-3-alpha,17-beta-diol (3-alpha-diol). Has a high bile-binding ability
417	AKR1C1	aldo-keto reductase family 1, member C1 (dihydrodiol dehydrogenase 1; 20-alpha (3-alpha)-hydroxysteroid dehydrogenase)	IDEM	These enzymes catalyze the conversion of aldehydes and ketones to their corresponding alcohols by utilizing NADH and/or NADPH as cofactors. Converts progesterone to its inactive form, 20-alpha-dihydroxyprogesterone (20-alpha-OHP). In the liver and intestine, may have a role in the transport of bile. May have a role in monitoring the intrahepatic bile acid concentration. Has a low bile-binding ability. May play a role in myelin formation
362	G6PC	glucose-6-phosphatase, catalytic subunit	Glycogen storage disease Ia Glucose-6-phosphatase (EC 3.1.3.9), the key enzyme in the homeostasis regulation of blood glucose concentrations, catalyzes the terminal step in gluconeogenesis and glycogenolysis (summary by Lei et al., 1993).	Glucose-6-phosphatase (G6Pase) is a multi-subunit integral membrane protein of the endoplasmic reticulum that is composed of a catalytic subunit and transporters for G6P, inorganic phosphate, and glucose. This gene (G6PC) is one of the three glucose-6-phosphatase catalytic-subunit-encoding genes in human: G6PC, G6PC2 and G6PC3. Glucose-6-phosphatase catalyzes the hydrolysis of D-glucose 6-phosphate to D-glucose and orthophosphate and is a key enzyme in glucose homeostasis, functioning in gluconeogenesis and glycogenolysis. Mutations in this gene cause glycogen storage disease type I (GSD1). This disease, also known as von Gierke disease, is a metabolic disorder characterized by severe hypoglycemia associated with the accumulation of glycogen and fat in the liver and kidneys. Hydrolyzes glucose-6-phosphate to glucose in the endoplasmic reticulum. Forms with the glucose-6-phosphate transporter (SLC37A4/G6PT) the complex responsible for glucose production through glycogenolysis and gluconeogenesis. Hence, it is the key enzyme in homeostatic regulation of blood glucose levels
328	DECR1	2,4-dienoyl CoA reductase 1, mitochondrial		Auxiliary enzyme of beta-oxidation. It participates in the metabolism of unsaturated fatty enoyl-CoA esters having double bonds in both even- and odd-numbered positions. Catalyzes the NADP-dependent reduction of 2,4-dienoyl-CoA to yield trans-3-enoyl-CoA
328	CALM3	calmodulin 3 (phosphorylase kinase, delta)		Calmodulin mediates the control of a large number of enzymes, ion channels and other proteins by Ca(2+). Among the enzymes to be stimulated by the calmodulin-Ca(2+) complex are a number of protein kinases and phosphatases. Together with CEP110 and centrin, is involved in a genetic pathway that regulates the centrosome cycle and progression through cytokinesis



286	C3	complement component 3		The complement system is a biochemical pathway involved in both innate and adaptive immune responses. There are four main functions of the complement system; lysis of microorganisms, promotion of phagocytosis, triggering inflammation and immune clearance. There are three pathways that can activate the complement system; the classical complement pathway (in response to IgG- or IgM-antigen complexes), the alternative complement pathway (spontaneous activation) and the mannose-binding lectin pathway (in response to lectin residues on pathogen cell surface membranes). All three pathways generate variants of C3 convertase, which cleaves C3 into C3a and C3b. C3a and C3b activate a series of further cleavage events that activates the complement cascade. This leads to immune defence responses such as degranulation of mast cells, increasing vascular permeability and initiation of the membrane attack pathway. Deregulation of the complement system would be extremely damaging to the host, so it is tightly regulated by complement control proteins. These regulatory proteins are found in much higher concentrations that complement proteins themselves and prevent complement system activation in 'self' tissues. The complement system has been implicated in many <b>autoimmune disorders</b> , including <b>systemic lupus erythematosus</b> , <b>multiple sclerosis</b> and <b>arthritis</b> , and more recently has been suggested to have a pathophysiological role in <b>Alzheimer's</b> and other <b>neurodegenerative disorders</b> .
278	CLCF1	cardiotrophin-like cytokine factor 1		Cytokine with B-cell stimulating capability. Binds to and activates the ILST/gp130 receptor. Defects in CLCF1 are the cause of cold-induced sweating syndrome type 2 (CISS2) [MIM:610313]. Cold-induced sweating syndrome (CISS) is an autosomal recessive disorder characterized by profuse sweating induced by cool surroundings (temperatures of 7 to 18 degrees Celsius). Additional abnormalities include a high-arched palate, nasal voice, depressed nasal bridge, inability to fully extend the elbows and kyphoscoliosis.
267	GOT2	glutamic-oxaloacetic transaminase 2, mitochondrial (aspartate aminotransferase 2)		Glutamic-oxaloacetic transaminase is a pyridoxal phosphate-dependent enzyme which exists in cytoplasmic and inner-membrane mitochondrial forms, GOT1 and GOT2, respectively. GOT plays a role in amino acid metabolism and the urea and tricarboxylic acid cycles. Plays a key role in amino acid metabolism. Important for metabolite exchange between mitochondria and cytosol. Facilitates cellular uptake of long-chain free fatty acids
264	SLC26A3	solute carrier family 26, member 3		The protein encoded by this gene is a transmembrane glycoprotein that transports chloride ions across the cell membrane in exchange for bicarbonate ions. It is localized to the mucosa of the lower intestinal tract, particularly to the apical membrane of columnar epithelium and some goblet cells. The protein is essential for intestinal chloride absorption, and mutations in this gene have been associated with congenital chloride diarrhea. (provided by RefSeq, Oct 2008) . Chloride/bicarbonate exchanger. Involved in absorption of in the colon. Helps mediate electrolyte and fluid absorption
255	IDH2	isocitrate dehydrogenase 2 (NADP+), mitochondrial	D-2-hydroxyglutaric aciduria 2 IDH2 is a mitochondrial NADP-dependent isocitrate dehydrogenase (EC 1.1.1.42) that catalyzes oxidative decarboxylation of isocitrate to alpha-ketoglutarate, producing NADPH. By providing NADPH for NADPH-dependent antioxidant enzymes, IDH2 plays a major role in controlling the mitochondrial redox balance and mitigating cellular oxidative damage (Park et al., 2008).	Plays a role in intermediary metabolism and energy production. It may tightly associate or interact with the pyruvate dehydrogenase complex Isocitrate dehydrogenases catalyze the oxidative decarboxylation of isocitrate to 2-oxoglutarate. These enzymes belong to two distinct subclasses, one of which utilizes NAD(+) as the electron acceptor and the other NADP(+). Five isocitrate dehydrogenases have been reported: three NAD(+)-dependent isocitrate dehydrogenases, which localize to the mitochondrial matrix, and two NADP(+)-dependent isocitrate dehydrogenases, one of which is mitochondrial and the other predominantly cytosolic. Each NADP(+)-dependent isozyme is a homodimer. The protein encoded by this gene is the NADP(+)-dependent isocitrate dehydrogenase found in the mitochondria. It plays a role in intermediary metabolism and energy production. This protein may tightly associate or interact with the pyruvate dehydrogenase complex. (provided by RefSeq, Jul 2008)
225	FOXG1	forkhead box G1		This locus encodes a member of the forked-head transcription factor family. The encoded protein, which functions as arepressor, may play a role in <b>brain development</b> . Mutations at this locus have been associated with Rett syndrome (provided by RefSeq, Feb 2012) Transcription repression factor which plays an important role in the establishment of the regional subdivision of the developing brain and in the development of the telencephalon
216	CYP1A1	cytochrome P450, family 1-A (aromatic compound-inducible), polypeptide 1		This gene, CYP1A1, encodes a member of the cytochrome P450 superfamily of enzymes. The cytochrome P450 proteins are monooxygenases which catalyze many reactions involved in drug metabolism and synthesis of cholesterol, steroids and other lipids. This protein localizes to the endoplasmic reticulum and its expression is induced by some polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), some of which are found in cigarette smoke. The enzyme's endogenous substrate is unknown; however, it is able to metabolize some <b>PAHs to carcinogenic intermediates</b> . The gene has been associated with lung cancer risk. A related family member, CYP1A2, is located approximately 25 kb away from CYP1A1 on chromosome 15. (provided by RefSeq, Jul 2008)
201	LIF	leukemia inhibitory factor		The protein encoded by this gene is a pleiotropic cytokine with roles in several different systems. It is involved in the induction of hematopoietic differentiation in normal and myeloid leukemia cells, induction of neuronal cell differentiation, regulator of mesenchymal to epithelial conversion during kidney development, and may also have a role in immune tolerance at the maternal-fetal interface. (provided by RefSeq, Oct 2008). LIF has the capacity to induce terminal differentiation in leukemic cells. Its+E40 activities include the induction of hematopoietic differentiation in normal and myeloid leukemia cells, the induction of neuronal cell differentiation, and the stimulation of acute-phase protein synthesis in hepatocytes
201	ABCG8	ATP-binding cassette, sub-family G (WHITE), member 8	Gallbladder disease 4 Sitosterolemia	Transporter that appears to play an indispensable role in the selective transport of the dietary cholesterol in and out of the enterocytes and in the selective sterol excretion by the liver into bile.

189	CXCR5	chemokine (C-X-C motif) receptor 5 (ancien nom : BLR1, "Burkitt lymphoma receptor 1, GTP binding protein (chemokine (C-X-C motif) receptor 5)"		This gene encodes a multi-pass membrane protein that belongs to the CXC chemokine receptor family. It is expressed in mature B-cells and Burkitt's lymphoma. This cytokine receptor binds to B-lymphocyte chemoattractant (BLC), and is involved in B-cell migration into B-cell follicles of spleen and Peyer patches. Alternatively spliced transcript variants encoding different isoforms have been described for this gene. (provided by RefSeq, Aug 2011) Function: Cytokine receptor that binds to B-lymphocyte chemoattractant (BLC). Involved in B-cell migration into B-cell follicles of spleen and Peyer patches but not into those of mesenteric or peripheral lymph nodes. May have a regulatory function in Burkitt lymphoma (BL) lymphomagenesis and/or B-cell differentiation
188	SP4	Sp4 transcription factor		Binds to GT and GC boxes promoters elements. Probable transcriptional activator. <b>Abundant in brain.</b>
174	FDX1	ferredoxin 1	ferredoxin is a small, acidic, iron-sulfur protein that functions as an electron transport intermediate for mitochondrial cytochromes P450 involved in steroid, vitamin D, and bile acid metabolism. Electrons are transferred from NADPH through a flavin-containing protein (ferredoxin oxidoreductase) and ferredoxin to the terminal cytochrome P450 for oxidation/reduction reactions (summary by Chang et al., 1990). Mitochondrial P450s and their ferredoxin are found mainly in the steroidogenic tissues, including adrenal, ovary, testis, and placenta (Jefcoate et al., 1986). Small amounts of them are also found in the liver and kidney for bile acid and vitamin D synthesis (summary by Chang et al., 1990).	This gene encodes a small iron-sulfur protein that transfers electrons from NADPH through ferredoxin reductase to mitochondrial cytochrome P450, involved in steroid, vitamin D, and bile acid metabolism. Pseudogenes of this functional gene are found on chromosomes 20 and 21. (provided by RefSeq, Aug 2011) Participates in the synthesis of thyroid hormones. Transfers electrons from adrenodoxin reductase to the cholesterol side chain cleavage cytochrome P450
174	AMD1	adenosylmethionine decarboxylase 1		This gene encodes an important intermediate enzyme in polyamine biosynthesis. The polyamines spermine, spermidine, and putrescine are low-molecular-weight aliphatic amines essential for cellular proliferation and tumor promotion. Two alternatively spliced transcript variants that encode different proteins have been identified. Pseudogenes of this gene are found on chromosomes 5, 6, 10, X and Y.(provided by RefSeq, Jul 2010)
172	TSKU	tsukushi small leucine rich proteoglycan homolog (Xenopus laevis)		no information in the database
165	SDS	serine dehydratase		no information in the database
161	TBK1	TANK-binding kinase 1		Function: Serine/threonine kinase that plays an essential role in regulating inflammatory responses to foreign agents. Following activation of toll-like receptors by viral or bacterial components, associates with TRAF3 and TANK and phosphorylates interferon regulatory factors (IRFs) IRF3 and IRF7 as well as DDX3X. This activity allows subsequent homodimerization and nuclear translocation of the IRFs leading to transcriptional activation of pro-inflammatory and antiviral genes including IFN-alpha and IFN-beta. In order to establish such an antiviral state, TBK1 form several different complexes whose composition depends on the type of cell and cellular stimuli. Thus, several scaffolding molecules including FADD, TRADD, MAVS or SINTBAD can be recruited to the TBK1-containing-complexes. Under particular conditions, functions as a NF-kappa-B effector by phosphorylating NF-kappa-B inhibitor alpha/NFKBIA, IKBKB or RELA to translocate NF-Kappa-B to the nucleus. Restricts bacterial proliferation by phosphorylating the autophagy receptor OPTN/Optineurin on 'Ser-177', thus enhancing LC3 binding affinity and antibacterial autophagy. Attenuates retroviral budding by phosphorylating the endosomal sorting complex required for transport-I (ESCRT-I) subunit VPS37C. Phosphorylates and activates AKT1. Phosphorylates Borna disease virus (BDV) P protein
156	VAMP8	vesicle-associated membrane protein 8 (endobrevin)		Function: Involved in the targeting and/or fusion of transport vesicles to their target membrane. Involved for dense-granule secretion in platelets. Plays a role in regulated enzyme secretion in pancreatic acinar cells. Involved in the abscission of the midbody during cell division, which leads to completely separate daughter cells. Involved in the homotypic fusion of early and late endosomes (By similarity)
153	YES1	v-yes-1 Yamaguchi sarcoma viral oncogene homolog 1		Function: Non-receptor protein tyrosine kinase that is involved in the regulation of cell growth and survival, apoptosis, cell-cell adhesion, cytoskeleton remodeling, and differentiation. Stimulation by receptor tyrosine kinases (RTKs) including EGRF, PDGFR, CSF1R and FGFR leads to recruitment of YES1 to the phosphorylated receptor, and activation and phosphorylation of downstream substrates. Upon EGFR activation, promotes the phosphorylation of PARD3 to favor epithelial tight junction assembly. Participates in the phosphorylation of specific junctional components such as CTNND1 by stimulating the FYN and FER tyrosine kinases at cell-cell contacts. Upon T-cell stimulation by CXCL12, phosphorylates collapsin response mediator protein 2/DPYSL2 and induces T-cell migration. Participates in CD95L/FASLG signaling pathway and mediates AKT-mediated cell migration. Plays a role in cell cycle progression by phosphorylating the cyclin-dependent kinase 4/CDK4 thus regulating the G1 phase. Also involved in G2/M progression and cytokinesis

153	PHEX	phosphate regulating endopeptidase homolog, X-linked (ex: HPDR, HYP, "phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome (hypophosphatemia, vitamin D resistant rickets)")		Function: Probably involved in bone and dentin mineralization and renal phosphate reabsorption
150	CYP3A4	cytochrome P450, family 3-A (naphthopine oxidase), polypeptide 4	Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), the predominant P450 expressed in adult human liver, is both constitutively expressed and transcriptionally activated by a variety of structurally diverse xenochemicals. CYP3A4 is responsible for the oxidative metabolism of many clinically used drugs.	This enzyme is involved in the metabolism of approximately half the drugs in use today, including acetaminophen, codeine, cyclosporin A, diazepam and erythromycin. The enzyme also metabolizes some steroids and carcinogens. This gene is part of a cluster of cytochrome P450 genes on chromosome 7q21.1. Previously another CYP3A gene, CYP3A3, was thought to exist; however, it is now thought that this sequence represents a transcript variant of CYP3A4. Alternatively spliced transcript variants encoding different isoforms have been identified. (provided by RefSeq, Feb 2011) It performs a variety of oxidation reactions (e.g. caffeine 8-oxidation, omeprazole sulfoxidation, midazolam 1'-hydroxylation and midazolam 4-hydroxylation) of structurally unrelated compounds, including steroids, fatty acids, and xenobiotics. The enzyme also hydroxylates etoposide
150	CTNNB1	catenin (cadherin-associated protein), beta 1, 88kDa	Colorectal cancer, somatic Hepatocellular carcinoma, somatic Mental retardation, autosomal dominant 19 Ovarian cancer, somatic Pilomatricoma, somatic	The protein encoded by this gene is part of a complex of proteins that constitute adherens junctions (AJs). AJs are necessary for the creation and maintenance of epithelial cell layers by regulating cell growth and adhesion between cells. The encoded protein also anchors the actin cytoskeleton and may be responsible for transmitting the contact inhibition signal that causes cells to stop dividing once the epithelial sheet is complete. Finally, this protein binds to the product of the APC gene, which is mutated in adenomatous polyposis of the colon. Mutations in this gene are a cause of colorectal cancer (CRC), pilomatricoma (PTR), medulloblastoma (MDB), and ovarian cancer. Three transcript variants encoding the same protein have been found for this gene.(provided by RefSeq, Oct 2009). Function: Key downstream component of the canonical Wnt signaling pathway. In the absence of Wnt, forms a complex with AXIN1, AXIN2, APC, CSNK1A1 and GSK3B that promotes phosphorylation on N-terminal Ser and Thr residues and ubiquitination of CTNNB1 via BTRC and its subsequent degradation by the proteasome. In the presence of Wnt ligand, CTNNB1 is not ubiquitinated and accumulates in the nucleus, where it acts as a coactivator for transcription factors of the TCF/LEF family, leading to activate Wnt responsive genes. Involved in the regulation of cell adhesion. Acts as a negative regulator of centrosome cohesion. Involved in the CDK2/PTPN6/CTNNB1/CEACAM1 pathway of insulin internalization. Blocks anoikis of malignant kidney and intestinal epithelial cells and promotes their anchorage-independent growth by downregulating DAPK2

## 9. BIBLIOGRAPHIE

La bibliographie est réalisée à l'aide du logiciel EndNote X5. Elle est présentée ici au format international de la convention de Vancouver (voir à l'adresse : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>). Les références sont directement importées de Medline ou toxline sauf les rapports et autres documents officiels téléchargés sur les sites des institutions correspondantes. Le fichier EndNote est accessible sur demande à [vincent.nedellec3@gmail.com](mailto:vincent.nedellec3@gmail.com).

- Adir J, Caplan YH, Thompson BC. Kepone serum half-life in humans. *Life sciences*. 1978;22(8):699-702. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/76277>
- AFSSA. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des risques liés à la consommation de denrées alimentaires contaminées par la chlordécone en Martinique et en Guadeloupe. final. Maisons-Alfort: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments; 2003 Décembre. 8. <http://www.observatoire-pesticides.gouv.fr/upload/bibliotheque/532203386087728411614603008630/avis-afssa-denrees-alimentaires-contaminees-chlordecone-2003.pdf>
- AFSSA. Première évaluation de l'exposition alimentaire de la population martiniquaise au CHLORDÉCONE. Propositions de limites maximales provisoires de contamination dans les principaux aliments vecteurs. final. Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation; 2005-a Août. <https://www.anses.fr/fr/system/files/RCCP-Ra-chlordecone.pdf>
- AFSSA. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments concernant deux projets d'arrêtés relatifs à la teneur maximale en chlordécone que doivent présenter certaines denrées d'origine végétale et d'origine animale pour être reconnues propres à la consommation humaine. final. Maisons-Alfort: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments; 2005-b Septembre. 2. <https://www.anses.fr/fr/system/files/RCCP2005sa0279.pdf>
- AFSSA. Actualisation de l'exposition alimentaire au chlordécone de la population antillaise. Evaluation de l'impact de mesures de maîtrise des risques. final. Maisons-Alfort: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments; 2007-a 51. <https://www.anses.fr/fr/system/files/RCCP-Ra-ChlAQR2007.pdf>
- AFSSA. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'actualisation des données scientifiques sur la toxicité du chlordécone en vue d'une éventuelle révision des limites tolérables d'exposition proposées par l'Afssa en 2003. final. Maisons-Alfort: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments; 2007-b 6. <https://www.anses.fr/fr/system/files/RCCP2007sa0305.pdf>
- AFSSA. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments concernant un projet d'arrêtés relatif à la teneur maximale en chlordécone que ne doivent pas dépasser certaines denrées d'origine végétale et animale pour être reconnues propres à la consommation humaine. final. Maisons-Alfort: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments; 2007-c Décembre. 2. <https://www.anses.fr/fr/system/files/RCCP2007sa0377.pdf>
- AFSSA. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à la nécessité d'établir des recommandations particulières sur l'allaitement maternel au vu des bénéfices et des risques d'exposition au chlordécone pour les nourissons martiniquais et guadeloupéens. final. Maisons-Alfort: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments; 2008 septembre. 10. <https://www.anses.fr/fr/system/files/RCCP2007sa0350.pdf>
- Agusa T, Iwata H, Fujihara J, Kunito T, Takeshita H, Minh TB, et al. Genetic polymorphisms in AS3MT and arsenic metabolism in residents of the Red River Delta, Vietnam. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2009;236(2):131-41.
- Alaluusua S, Calderara P, Gerthoux PM, Lukinmaa PL, Kovero O, Needham L, et al. Developmental dental aberrations after the dioxin accident in Seveso. *Environ Health Perspect*. 2004;112(13):1313-8.

- Alberini A, Hunt A, Markandya A. Willingness to Pay to Reduce Mortality Risks: Evidence from a Three-Country Contingent Valuation Study. *Environ Resource Econ*. 2006;33(2):251-64. <http://dx.doi.org/10.1007/s10640-005-3106-2>
- Aldous CN, Chetty CS, Desai D. Alterations in tissue distribution of chlordecone (kepone) in the rat following phenobarbital or SKF-525A administration. *Journal of toxicology and environmental health*. 1983;11(3):365-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6188850>
- Aldous CN, Chetty CS, Mehendale HM, Desai D. Lack of effects of chlordecone on synthesis rates, steady state levels and metabolites of catecholamines in rat brain. *Neurotoxicology*. 1984;5(2):59-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6209598>
- Ali SF, Hong JS, Wilson WE, Lamb JC, Moore JA, Mason GA, et al. Subchronic dietary exposure of rats to chlordecone (Kepone) modifies levels of hypothalamic beta-endorphin. *Neurotoxicology*. 1982;3(2):119-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6186956>
- Allen BC, Kavlock RJ, Kimmel CA, Faustman EM. Dose-response assessment for developmental toxicity. II. Comparison of generic benchmark dose estimates with no observed adverse effect levels. *Fundam Appl Toxicol*. 1994;23(4):487-95.
- Anderson BM, Kohler ST, Young RW. Interactions of kepone with rabbit muscle lactate dehydrogenase. *J Agric Food Chem*. 1978;26(1):130-3.
- Anderson BM, Noble C. In vitro inhibition of lactate dehydrogenases by kepone. *J Agric Food Chem*. 1977;25(1):28-31.
- ANSES. Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Document de référence pour la construction et la mesure de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail; 2010 mars. 123. [www.afssa.fr/ET/Documents/ET/10\\_09\\_VLEP\\_Methodo\\_Avis.pdf](http://www.afssa.fr/ET/Documents/ET/10_09_VLEP_Methodo_Avis.pdf)
- ANSES. Evaluation de l'exposition alimentaire au chlordécone des enfants Guadeloupéens de 18 mois. Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail; 2011 juin. 47. <https://www.anses.fr/fr/system/files/PASER-Ra-ChlordeconeEnfants.pdf>
- ANSES. Expertise en vue de la fixation de Valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. Document de référence pour la construction et la mesure de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel (VLEP). Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail; 2013 mars. 122. <https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP2009sa0339Ra.pdf>
- Arnold SF, Collins BM, Robinson MK, Guille L, Jr., McLachlan JA. Differential interaction of natural and synthetic estrogens with extracellular binding proteins in a yeast estrogen screen. *Steroids*. 1996;61(11):642-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8916358>
- ATSDR. Toxicological profile for mirex and chlordecone. Washington, DC.: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. US Department of Health and Human Services.; 1995 <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=643&tid=118>
- Atwal OS. Fatty changes and hepatic cell excretion in avian liver. An electron microscopical study of Kepone toxicity. *J Comp Pathol*. 1973;83(1):115-24.
- Audouze K, Grandjean P. Application of computational systems biology to explore environmental toxicity hazards. *Environ Health Perspect*. 2011;119(12):1754-9. <http://ehp03.niehs.nih.gov/article/viewObjectAttachment.action?sessionId=5C3324FA863EB24B4B58EB529D07E684?uri=info%3Adoi%2F10.1289%2Fehp.1103533&representation=PDF>
- Audouze K, Juncker AS, Roque FJ, Krysiak-Baltyn K, Weinhold N, Taboureau O, et al. Deciphering diseases and biological targets for environmental chemicals using toxicogenomics networks. *PLoS computational biology*. 2010;6(5):e1000788. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20502671> <http://www.ploscompbiol.org/article/viewObjectAttachment.action?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pcbi.1000788&representation=PDF>
- Axelrad DA, Bellinger DC, Ryan LM, Woodruff TJ. Dose-Response Relationship of Prenatal Mercury Exposure and IQ: An Integrative Analysis of Epidemiologic Data. *Environmental Health Perspectives*. 2007;115(4):609-15.
- Baggett J, Klein RL, Mehendale HM, Thureson-Klein AK. Acute kepone treatment of rats: a biochemical and ultrastructural study. *Pharmacologist*. 1977;19(2).
- Baggett JM, Thureson-Klein A, Klein RL. Effects of chlordecone on the adrenal medulla of the rat. *Toxicology and applied pharmacology*. 1980;52(2):313-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6153821>
- Baird SJS, Cohen JT, Graham JD, Shlyakhter AI, Evans JS. Noncancer Risk Assessment: A Probabilistic Alternative to Current Practice. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*. 1996;2(1):79-102. <http://dx.doi.org/10.1080/10807039.1996.10387463>
- Bansal SK, Desai D. Effects of chlordecone and its structural analogs on p-nitrophenyl phosphatase. *Toxicology letters*. 1982;12(2-3):83-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6180526>

- Bansal SK, Desai D. Chlordecone toxicity: effect of withdrawal of treatment on ATPase inhibition. *Neurotoxicology*. 1985;6(3):103-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2413407>
- Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *Journal of internal medicine*. 2007;261(5):412-7.
- Barregard L, Holmberg E, Sallsten G. Leukaemia incidence in people living close to an oil refinery. *Environ Res*. 2009;109(8):985-90.
- Barton H, Andersen M, Clewell H. Harmonization: Developing Consistent Guidelines for Applying Mode of Action and Dosimetry Information to Cancer and Noncancer Risk Assessment. *Human and ecological risk assessment*. 1998;4(1):75-115.
- Belfiore CJ, Yang RS, Chubb LS, Lohitnavy M, Lohitnavy OS, Andersen ME. Hepatic sequestration of chlordecone and hexafluoroacetone evaluated by pharmacokinetic modeling. *Toxicology*. 2007;234(1-2):59-72.
- Bellanger M, Pichery C, Aerts D, Berglund M, Castano A, Cejchanova M, et al. Economic benefits of methylmercury exposure control in Europe: Monetary value of neurotoxicity prevention. *Environmental Health*. 2013;12(1):3. <http://www.ehjournal.net/content/pdf/1476-069X-12-3.pdf>
- Benachour N, Moslemi S, Sipahutar H, Seralini GE. Cytotoxic effects and aromatase inhibition by xenobiotic endocrine disruptors alone and in combination. *Toxicology and applied pharmacology*. 2007;222(2):129-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17599374>
- Berg BN. Spontaneous nephrosis, with proteinuria, hyperglobulinemia, and hypercholesterolemia in rat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine (New York, NY)*. 1965;119:417-20.
- Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice, France: Institut de veille sanitaire; 2013 122. [http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/\(id\)/PMB\\_11619](http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/(id)/PMB_11619)
- Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 2 : hémopathies malignes. Saint-Maurice, France: Institut de veille sanitaire; 2013 122. [http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/\(id\)/PMB\\_11741](http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/(id)/PMB_11741)
- Binstock JM, Iyer RB, Hamby CV, Fried VA, Schwartz IS, Weinstein BI, et al. Human hepatic 3 alpha-hydroxysteroid dehydrogenase: possible identity with human hepatic chlordecone reductase. *Biochemical and biophysical research communications*. 1992;187(2):760-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1530633>
- Birnbaum LS, Miller MF. Prenatal Programming and Toxicity (PPTOX) Introduction. *Endocrinology*. 2015;156(10):3405-7.
- Bjärke C, Brunborg G, Wiger R, Holme JA, Scholz T, Dybing E, et al. A comparative study of chemically induced DNA damage in isolated human and rat testicular cells. *Reprod Toxicol*. 1996;10(6):509-19. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890623896001384>
- Blagosklonny MV. Hormesis does not make sense except in the light of TOR-driven aging. *Aging*. 2011;3(11):1051-62.
- Blair RM, Fang H, Branham WS, Hass BS, Dial SL, Moland CL, et al. The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. *Toxicol Sci*. 2000;54(1):138-53. <http://toxsci.oxfordjournals.org/content/54/1/138.full.pdf>
- Blair RM, Fang H, Gaylor D, Sheehan DM. Threshold analysis of selected dose-response data for endocrine active chemicals. *Applis*. 2001;109(3):198-208.
- Blanke RV, Fariss MW, Guzelian PS, Patterson AR, Smith DE. Identification of a reduced form of chlordecone (Kepone) in human stool. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1978;20(6):782-5.
- Bloomquist JR, Adams PM, Soderlund DM. Inhibition of gamma-aminobutyric acid-stimulated chloride flux in mouse brain vesicles by polychlorocycloalkane and pyrethroid insecticides. *Neurotoxicology*. 1986;7(3):11-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2434890>
- Bolger R, Wiese TE, Ervin K, Nestich S, Checovich W. Rapid screening of environmental chemicals for estrogen receptor binding capacity. *Environ Health Perspect*. 1998;106(9). <http://dx.doi.org/10.1289%2Fehp.98106551>
- Bondy SC, Halsall LC. GM1 ganglioside enhances synaptosomal resistance to chemically induced damage. *Neuroscience letters*. 1988;84(2):229-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2448709>
- Bondy SC, Hong JS. Modulation of adrenal ornithine decarboxylase by chlordecone, p,p'DDT and permethrin. *Neurotoxicology*. 1987;8(1):15-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2436115>
- Bondy SC, McKee M. Prevention of chemically induced synaptosomal changes. *Journal of neuroscience research*. 1990-a;25(2):229-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1690820>
- Bondy SC, McKee M, Le BELCP. Changes in synaptosomal pH and rates of oxygen radical formation induced by chlordecone. *Mol Chem Neuropathol*. 1990-b;13(1-2):95-106.



- Boobis AR, Doe JE, Heinrich-Hirsch B, Meek ME, Munn S, Ruchirawat M, et al. IPCS framework for analyzing the relevance of a noncancer mode of action for humans. *Critical reviews in toxicology*. 2008;38(2):87-96.
- Borak J, Sirianni G. Hormesis: Implications for Cancer Risk Assessment. *Dose Response*. 2005;3(3):443-51.
- Borzelleca JF, Skalsky HL. The excretion of pesticides in saliva and its value in assessing exposure. *J Environ Sci Health B*. 1980;15(6):843-66.
- Boucher O, Simard MN, Muckle G, Rouget F, Kadhel P, Bataille H, et al. Exposure to an organochlorine pesticide (chlordecone) and development of 18-month-old infants. *Neurotoxicology*. 2013;35C:162-8. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161813X13000193>
- Boylan JJ, Cohn WJ, Egle JL, Jr., Blanke RV, Guzelian PS. Excretion of chlordecone by the gastrointestinal tract: evidence for a nonbiliary mechanism. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1979;25(5 Pt 1):579-85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/86403>
- Boylan JJ, Cohn WJ, Egle JL, Guzelian P. Evidence for an intestinal pathway for excretion of chlordecone kepone in humans and rats. *Clin Res*. 1978-a;26(3).
- Boylan JJ, Egle JL, Guzelian PS. Cholestyramine: Use as a new therapeutic approach for chlordecone (Kepone) poisoning. *Science*. 1978-b;199(4331):893-5.
- Boylan JJ, Egle JLJR, Guzelian PS. Stimulation of chlordecone kepone excretion by cholestyramine in rats. *Pharmacologist*. 1977;19(2):210.
- Bracken WM, Sharma RP, Kleinschuster SJ. The effects of select neurotoxic chemicals on synaptosomal monoamine uptake and K<sup>+</sup>-dependent phosphatase. *Fundamental and applied toxicology : official journal of the Society of Toxicology*. 1981;1(6):432-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6193019>
- Branham WS, Dial SL, Moland CL, Hass BS, Blair RM, Fang H, et al. Phytoestrogens and mycoestrogens bind to the rat uterine estrogen receptor. *J Nutr*. 2002;132(4):658-64.
- Brown HE, Salamanca S, Stewart G, Uphouse L. Chlordecone (Kepone) on the night of proestrus inhibits female sexual behavior in CDF-344 rats. *Toxicology and applied pharmacology*. 1991;110(1):97-106. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1714637>
- Bulger WH, Kupfer D. Effect of xenobiotic estrogens and structurally related compounds on 2-hydroxylation of estradiol and on other monooxygenase activities in rat liver. *Biochemical pharmacology*. 1983;32(6):1005-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6838646>
- Bulger WH, Muccitelli RM, Kupfer D. Studies on the estrogenic activity of chlordecone (Kepone) in the rat: effects on uterine estrogen receptor. *Molecular pharmacology*. 1979;15(3):515-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/91089>
- Bungay PM, Dedrick RL, Matthews HB. Pharmacokinetics of environmental contaminants. In: *Dynamics, Exposure and Hazard Assessment of Toxic Chemicals* Haque, R, ed. 1980.
- Bungay PM, Dedrick RL, Matthews HB. Enteric transport of chlordecone (Kepone) in the rat. *J Pharmacokinetic Biopharm*. 1981;9(3):309-42.
- Burin GJ, Saunders DR. Addressing human variability in risk assessment--the robustness of the intraspecies uncertainty factor. *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP*. 1999;30(3):209-16. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027323009991351X>
- Burke TA, Francesca Dominici, Mary Fox, Ronald H. White, Ila Cote, Dale B. Hattis, et al. Linear Low-Dose Extrapolation for Non-Cancer Responses: Burke et al. *Respond. Environ Health Perspect*. 2009;117(4):A142-A3.
- Calabrese EJ. The future of hormesis: where do we go from here? *Crit Rev Toxicol*. 2001-b;31(4-5):637-48.
- Calabrese EJ. Cell migration/chemotaxis: biphasic dose responses. *Crit Rev Toxicol*. 2001-e;31(4-5):615-24.
- Calabrese EJ. Apoptosis: biphasic dose responses. *Crit Rev Toxicol*. 2001-f;31(4-5):607-13.
- Calabrese EJ. Androgens: biphasic dose responses. *Crit Rev Toxicol*. 2001-g;31(4-5):517-22.
- Calabrese EJ. 5-Hydroxytryptamine (serotonin): biphasic dose responses. *Crit Rev Toxicol*. 2001-h;31(4-5):553-61.
- Calabrese EJ. Dopamine: biphasic dose responses. *Crit Rev Toxicol*. 2001-i;31(4-5):563-83.
- Calabrese EJ. Adenosine: biphasic dose responses. *Crit Rev Toxicol*. 2001-j;31(4-5):539-51.
- Calabrese EJ. Opiates: biphasic dose responses. *Crit Rev Toxicol*. 2001-k;31(4-5):585-604.
- Calabrese EJ. Prostaglandins: biphasic dose responses. *Crit Rev Toxicol*. 2001-l;31(4-5):475-87.
- Calabrese EJ. Nitric oxide: biphasic dose responses. *Crit Rev Toxicol*. 2001-m;31(4-5):489-501.
- Calabrese EJ. Estrogen and related compounds: biphasic dose responses. *Crit Rev Toxicol*. 2001-n;31(4-5):503-15.
- Calabrese EJ. The maturing of hormesis as a credible dose-response model. *Nonlinearity Biol Toxicol Med*. 2003-a;1(3):319-43.
- Calabrese EJ. Toxicological awakenings: the rebirth of hormesis as a central pillar of toxicology. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005-c;204(1):1-8.
- Calabrese EJ. Paradigm lost, paradigm found: the re-emergence of hormesis as a fundamental dose response model in the toxicological sciences. *Environ Pollut*. 2005-d;138(3):379-411.

- Calabrese EJ. Cancer biology and hormesis: human tumor cell lines commonly display hormetic (biphasic) dose responses. *Crit Rev Toxicol*. 2005-e;35(6):463-582.
- Calabrese EJ, Baldwin LA. Hormesis: a generalizable and unifying hypothesis. *Crit Rev Toxicol*. 2001-a;31(4-5):353-424.
- Calabrese EJ, Baldwin LA. Hormesis: U-shaped dose responses and their centrality in toxicology. *Trends Pharmacol Sci*. 2001-c;22(6):285-91.
- Calabrese EJ, Baldwin LA. The frequency of U-shaped dose responses in the toxicological literature. *Toxicol Sci*. 2001-d;62(2):330-8.
- Calabrese EJ, Baldwin LA. Defining hormesis. *Hum Exp Toxicol*. 2002;21(2):91-7.
- Calabrese EJ, Baldwin LA. Hormesis: the dose-response revolution. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2003-b;43:175-97.
- Calabrese EJ, Baldwin LA. Inorganics and hormesis. *Crit Rev Toxicol*. 2003-c;33(3-4):215-304.
- Calabrese EJ, Baldwin LA. Hormesis at the National Toxicology Program (NTP): Evidence of Hormetic Dose Responses in NTP Dose-Range Studies. *Nonlinearity Biol Toxicol Med*. 2003-d;1(4):455-67.
- Calabrese EJ, Baldwin LA. Peptides and hormesis. *Crit Rev Toxicol*. 2003-e;33(3-4):355-405.
- Calabrese EJ, Baldwin LA. Ethanol and hormesis. *Crit Rev Toxicol*. 2003-f;33(3-4):407-24.
- Calabrese EJ, Baldwin LA. Chemotherapeutics and hormesis. *Crit Rev Toxicol*. 2003-g;33(3-4):305-53.
- Calabrese EJ, Blain R. The occurrence of hormetic dose responses in the toxicological literature, the hormesis database: an overview. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005-b;202(3):289-301.
- Calabrese EJ, Blain RB. The hormesis database: the occurrence of hormetic dose responses in the toxicological literature. *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP*. 2011-a;61(1):73-81.
- Calabrese EJ, Cook RR. Hormesis: how it could affect the risk assessment process. *Hum Exp Toxicol*. 2005-a;24(5):265-70.
- Calabrese EJ, Mattson MP. Hormesis provides a generalized quantitative estimate of biological plasticity. *J Cell Commun Signal*. 2011-c;5(1):25-38.
- Calabrese EJ, Stanek EJ, 3rd, Nascarella MA. Evidence for hormesis in mutagenicity dose-response relationships. *Mutat Res*. 2011-b;726(2):91-7.
- Caldwell V, Loch-Caruso R. Chlordecone rapidly and reversibly inhibits gap junctional communication in human embryonic palatal mesenchyme cells. *In Vitro Toxicol*. 1992;5(2):113-22.
- Cannon S, Veazey JJ, Jackson R, Burse V, Hayes C, Straub W, et al. Epidemic kepone poisoning in chemical workers. *Am J Epidemiol*. 1978;107(6):529-37.
- Carpenter HM, Curtis LR. A characterization of chlordecone pretreatment-altered pharmacokinetics in mice. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 1989;17(2):131-8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2468465>
- Carpenter HM, Curtis LR. Low dose chlordecone pretreatment altered cholesterol disposition without induction of cytochrome P-450. *Drug Metab Dispos*. 1991;19(3):673-8.
- Carpenter HM, Hedstrom OR, Siddens LK, Duimstra JR, Cai ZW, Fisher KA, et al. Ultrastructural, protein, and lipid changes in liver associated with chlordecone treatment of mice. *Fundamental and applied toxicology : official journal of the Society of Toxicology*. 1996;34(1):157-64.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8937903>
- Carr RL, Couch TA, Liu J, Coats JR, Chambers JE. The interaction of chlorinated alicyclic insecticides with brain GABAA receptors in channel catfish (*Ictalurus punctatus*). *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*. 1999;56(8):543-53.
- CGEDD, IGAS, CGAARER, IGAENR. Rapport d'évaluation des plans d'action Chlordécone aux Antilles (Martinique, Guadeloupe). Paris: Conseil Général de l'Environnement et du Développement Durable, Inspection Générale des Affaires Sociales, Conseil Général de l'Alimentation, de l'Agriculture, de la Ruralité et des Espaces Ruraux, Inspection Générale de l'Administration de l'Education Nationale et de la Recherche; 2011 Octobre. 235.
- Chambers JE, Trevathan CA. Effect of mirex, dechlorinated mirex derivatives and chlordecone on microsomal mixed-function oxidase activity and other hepatic parameters. *Toxicology letters*. 1983;16(1-2):109-15.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6188242>
- Chanel O, Luchini S. Monetary values for risk of death from air pollution exposure: a context-dependent scenario with a control for intra-familial altruism. *Journal of Environmental Economics and Policy*. 2014;3(1):67-91. <http://dx.doi.org/10.1080/21606544.2013.863743>
- Chang-Tsui YYH, Ho IK. Effects of Kepone (chlordecone) on synaptosomal g-aminobutyric acid uptake in the mouse. *Neurotoxicology*. 1979;1(2):357-67.
- Chang-Tsui YYH, Ho IK. Effect of Kepone (chlordecone) on synaptosomal catecholamine uptake in the mouse. *Neurotoxicology*. 1980;1(3):643-51.
- Chapman PM. Defining hormesis: comments on Calabrese and Baldwin (2002). *Hum Exp Toxicol*. 2002;21(2):99-101; discussion 13-4.



- Cheng D, Bedford MT. Xenoestrogens regulate the activity of arginine methyltransferases. *Chembiochem : a European journal of chemical biology*. 2011;12(2):323-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21243720>
- Chetty KN, Fantroy L, Landau G, Ivie GW. Lack of dietary calcium effect on chlordecone increased white blood cell count, total iron, and iron-binding capacity in serum of rat. *Ecotoxicology and environmental safety*. 1996;33(3):268-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8727520>
- Chetty KN, Walker J, Brown K, Ivie GW. The effects of dietary calcium and chlordecone on cholinesterase, triglycerides, low density lipoproteins, and cholesterol in serum of rat. *Archives of environmental contamination and toxicology*. 1993-a;24(3):365-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7682401>
- Chetty KN, Walker J, Brown K, Ivie GW. Influence of dietary calcium on chlordecone-induced biochemical changes in serum of rat. *Ecotoxicology and environmental safety*. 1993-b;26(2):248-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7504618>
- Chetty SC, Aldous CN, Rashatwar SS, Desai D. Effect of chlordecone on pH and temperature dependent substrate activation kinetics of rat brain synaptosomal ATPases. *Biochemical pharmacology*. 1983;32(21):3205-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6196030>
- Chung JS, Kalman DA, Moore LE, Kosnett MJ, Arroyo AP, Beeris M, et al. Family correlations of arsenic methylation patterns in children and parents exposed to high concentrations of arsenic in drinking water. *Environ Health Perspect*. 2002;110(7):729-33.
- Cohn WJ, Blanke RV, Griffith FD, Jr., Guzelian PS. Distribution and excretion of kepone (KP) in humans. *Gastroenterology*. 1976;71(5).
- Cohn WJ, Boylan JJ, Blanke RV, Fariss MW, Howell JR, Guzelian PS. Treatment of chlordecone (Kepone) toxicity with cholestyramine. Results of a controlled clinical trial. *The New England journal of medicine*. 1978;298(5):243-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/74014>
- Conolly RB, Lutz WK. Nonmonotonic dose-response relationships: mechanistic basis, kinetic modeling, and implications for risk assessment. *Toxicol Sci*. 2004;77(1):151-7.
- Cook LL, Edens FW, Tilson HA. Possible brainstem involvement in the modification of thermoregulatory processes by chlordecone in rats. *Neuropharmacology*. 1988a;27(9):871-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2460795>
- Cook LL, Edens FW, Tilson HA. Pharmacological evaluation of central adrenergic involvement in chlordecone-induced hypothermia. *Neuropharmacology*. 1988b;27(9):881-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2460796>
- Cook LL, Gordon CJ, Tilson HA, Edens FW. Chlordecone-induced effects on thermoregulatory processes in the rat. *Toxicology and applied pharmacology*. 1987;90(1):126-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2442851>
- Cooper JR, Vodick MJ, Gordon JH. Effects of perinatal Kepone exposure on sexual differentiation of the rat brain. *Neurotoxicology*. 1985;6(1):183-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2581194>
- Cordier S, Kadel P, Rouget F, Multigner L. Facteurs de risque de prématurité en Guadeloupe : résultats de la cohorte Timoun. *BEH*. 2014;34-35(9 Décembre):567-72.
- Crawford M, Wilson R. Low-dose linearity: The rule or the exception? *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*. 1996;2(2):305-30. <http://dx.doi.org/10.1080/10807039609383610>
- Crump K. Evaluating the evidence for hormesis: a statistical perspective. *Crit Rev Toxicol*. 2001;31(4-5):669-79.
- Crump KS. A new method for determining allowable daily intakes. *Fundamental and applied toxicology : official journal of the Society of Toxicology*. 1984;4(5):854-71.
- Crump KS. Use of threshold and mode of action in risk assessment. *Critical reviews in toxicology*. 2011;41(8):637-50.
- Crump KS. An Attempt to Estimate an Exposure Threshold Is Not a Scientific Exercise—Example of Silicosis From Exposure to Quartz Dust. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2014;56(10):e104. [http://journals.lww.com/joem/Fulltext/2014/10000/An\\_Attempt\\_to\\_Estimate\\_an\\_Exposure\\_Threshold\\_Is.18.aspx](http://journals.lww.com/joem/Fulltext/2014/10000/An_Attempt_to_Estimate_an_Exposure_Threshold_Is.18.aspx)
- Crump KS, Chiu WA, Subramaniam RP. Issues in Using Human Variability Distributions to Estimate Low-Dose Risk. *Environmental Health Perspectives*. 2010-a;118(3):387-93. doi:10.1289/ehp.0901250
- Crump KS, Clewell HJ. Evidence of a "clear and consistent threshold" for bladder and liver cancer in the large ED01 carcinogenicity study. *Toxicol Sci*. 2003;74(2):485; author reply -6. <http://toxsci.oxfordjournals.org/content/74/2/485.1.full.pdf>
- Crump KS, Duport P, Jiang H, Shilnikova NS, Krewski D, Zielinski JM. A meta-analysis of evidence for hormesis in animal radiation carcinogenesis, including a discussion of potential pitfalls in statistical analyses to detect hormesis. *Journal of toxicology and environmental health Part B, Critical reviews*. 2012;15(3):210-31. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10937404.2012.659140>

- Crump KS, Hoel DG, Langley CH, Peto R. Fundamental carcinogenic processes and their implications for low dose risk assessment. *Cancer Res.* 1976;36(9 pt.1):2973-9.
- Crump KS, Krewski D, Van Landingham C. Estimates of the proportion of chemicals that were carcinogenic or anticarcinogenic in bioassays conducted by the National Toxicology Program. *Environ Health Perspect.* 1999;107(1):83-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1566308/pdf/envhper00506-0111.pdf>
- Crump KS, Van Landingham C, Bowers TS, Cahoy D, Chandalia JK. A statistical reevaluation of the data used in the Lanphear et al. ( 2005 ) pooled-analysis that related low levels of blood lead to intellectual deficits in children. *Critical reviews in toxicology.* 2013;43(9):785-99.
- Curtis LR. Chlordecone is a potent in vitro inhibitor of oligomycin-insensitive  $Mg^{2+}$ -ATPase of rat bile canaliculi-enriched fraction. *Journal of biochemical toxicology.* 1988;3:321-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2466998>
- Curtis LR, Mehendale HM. The effects of kepone pretreatment on biliary excretion of xenobiotics in the male rat. *Toxicology and applied pharmacology.* 1979;47(2):295-303. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/88085>
- Curtis LR, Mehendale HM. Hepatobiliary dysfunction and inhibition of ATPase activity of bile canaliculi-enriched fractions following in vivo mirex, photomirex and chlordecone exposures. *Toxicology and applied pharmacology.* 1981;61(3):429-40.
- Cuttler J, Pollycove M. Can Cancer Be Treated with Low Doses of Radiation? *Journal of American Physicians and Surgeons.* 2003;8(4):108-11.
- Dab W. Santé et environnement. Paris: Presses Universitaires de France; 2007. 127 p.
- Dallaire R, Muckle G, Rouget F, Kadhel P, Bataille H, Guldner L, et al. Cognitive, visual, and motor development of 7-month-old Guadeloupean infants exposed to chlordecone. *Environ Res.* 2012;118:79-85. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935112002022>
- Das S, Thomas P. Pesticides interfere with the nongenomic action of a progestogen on meiotic maturation by binding to its plasma membrane receptor on fish oocytes. *Endocrinology.* 1999;140(4):1953-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10098537> or <http://endo.endojournals.org/content/140/4/1953.full.pdf>
- Das SK, Tan J, Johnson DC, Dey SK. Differential spatiotemporal regulation of lactoferrin and progesterone receptor genes in the mouse uterus by primary estrogen, catechol estrogen, and xenoestrogen. *Endocrinology.* 1998;139(6):2905-15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9607801> or <http://endo.endojournals.org/content/139/6/2905.full.pdf>
- Das SK, Taylor JA, Korach KS, Paria BC, Dey SK, Lubahn DB. Estrogenic responses in estrogen receptor- $\alpha$  deficient mice reveal a distinct estrogen signaling pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1997;94(24):12786-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9371753>
- Dehn PF, Allen-Mocherie S, Kerek J, Thenappan A. Organochlorine insecticides: impacts on human HepG2 cytochrome P4501A, 2B activities and glutathione levels. *Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA.* 2005;19(2):261-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15649640>
- Desaiah D. Comparative effects of chlordecone and mirex on rat cardiac ATPases and binding of 3H-catecholamines. *J Environ Pathol Toxicol.* 1980-b;4(1):237-48. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6160190>
- Desaiah D. Chlordecone interaction with catecholamine binding and uptake in rat brain synaptosomes. *Neurotoxicology.* 1985-b;6(1):159-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2581192>
- Desaiah D, Chetty CS, Rao KS. Chlordecone inhibition of calmodulin activated calcium ATPase in rat brain synaptosomes. *Journal of toxicology and environmental health.* 1985-a;16(2):189-95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2416942>
- Desaiah D, Gilliland T, Ho IK, Mehendale HM. Inhibition of mouse brain synaptosomal ATPases and ouabain binding by chlordecone. *Toxicology letters.* 1980-a;6(4-5):275-85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6158768>
- Desaiah D, Ho IK, Mehendale HM. Effects of kepone and mirex on mitochondrial  $Mg^{2+}$ -ATPase activity in rat liver. *Toxicology and applied pharmacology.* 1977-a;39(2):219-28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/66775>
- Desaiah D, Ho IK, Mehendale HM. Inhibition of mitochondrial  $Mg^{2+}$  ATPase activity in isolated perfused rat liver by kepone. *Biochemical pharmacology.* 1977-b;26(12):1155-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/70207>
- Desaiah D, Koch RB. Inhibition of ATPases activity in channel catfish brain by Kepone and its reduction product. *Bull Environ Contam Toxicol.* 1975;13(2):153-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/123802>
- Desaiah D, Mehendale HM, Ho IK. Kepone inhibition of mouse brain synaptosomal ATPase activities. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1978;45(1):268-9.

- Desaiah D, Trotman CH. Sensitivity of rat brain synaptosomal ATPases to several structurally related organochlorine compounds. *Toxicol Lett*. 1980-c;5(Sp 1).
- Desaigues B, Ami D, Bartzak A, Braun-Kohlová M, Chilton S, Czajkowski M, et al. Economic valuation of air pollution mortality: A 9-country contingent valuation survey of value of a life year (VOLY). *Ecological Indicators*. 2011;11(3):902-10. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470160X10002116>
- Deyashiki Y, Tamada Y, Miyabe Y, Nakanishi M, Matsuura K, Hara A. Expression and kinetic properties of a recombinant 3 alpha-hydroxysteroid/dihydrodiol dehydrogenase isoenzyme of human liver. *Journal of biochemistry*. 1995;118(2):285-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8543560>
- DGS. Plan d'action chlordécone en Martinique et en Guadeloupe 2008-2010. Paris: Direction Générale de la Santé; 2008 juin. 16. [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_chlordecone.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_chlordecone.pdf)
- DGS. Plan d'action chlordécone en Guadeloupe et en Martinique 2008-2010. Bilan par action 2010. Paris: Direction Générale de la Santé; 2011-a 108.
- DGS. Plan d'action contre la pollution par la chlordécone en Guadeloupe et en Martinique 2011-2013. Paris: Direction Générale de la Santé; 2011-b 21. [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_d\\_action\\_contre\\_la\\_pollution\\_par\\_la\\_chlordecone\\_en\\_Guadeloupe\\_et\\_en\\_Martinique\\_2011-2013.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_d_action_contre_la_pollution_par_la_chlordecone_en_Guadeloupe_et_en_Martinique_2011-2013.pdf)
- Dietrich D, Aulock S, Marquardt HWJ, Blaauboer B, Dekant W, Kehrer J, et al. Open letter to the European commission: scientifically unfounded precaution drives European commission's recommendations on EDC regulation, while defying common sense, well-established science, and risk assessment principles. *Arch Toxicol*. 2013;87(9):1739-41. <http://dx.doi.org/10.1007/s00204-013-1117-2>
- Doherty JD, Salem N, Lauter CJ, Trams EG. Mn<sup>2+</sup> and Ca<sup>2+</sup> ATPases in lobster axon plasma membranes and their inhibition by pesticides. *Comp Biochem Physiol C*. 1980;69(2):185-90.
- Dorne JL. Human variability in hepatic and renal elimination: implications for risk assessment. *Journal of applied toxicology : JAT*. 2007;27(5):411-20. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jat.1255/abstract>
- Dourson M, Charnley G, Scheuplein R. Differential sensitivity of children and adults to chemical toxicity. II. Risk and regulation. *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP*. 2002;35(3):448-67.
- Eaton DL, Klaassen CD. Effects of 2,3,7,8- tetrachloro dibenzo-p- dioxin, Kepone, and poly brominated biphenyls on transport systems in isolated rat hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1979;51(1):137-44.
- Ebel RE. In Vitro Effects Of Chlordécone (Kepone) On Hepatic Microsomal Cytochrome P-450. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 1980;14(3):221-6.
- Ebel RE. Alterations in microsomal cytochrome P-450-catalyzed reactions as a function of chlordécone (Kepone) induction. *Pestic Biochem Physiol*. 1982;18(1):113-21.
- Eckols K, Williams J, Uphouse L. Effects of chlordécone on progesterone receptors in immature and adult rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1989;100(3):506-16.
- Edman U, Garcia AM, Busuttill RA, Sorensen D, Lundell M, Kapahi P, et al. Lifespan extension by dietary restriction is not linked to protection against somatic DNA damage in *Drosophila melanogaster*. *Aging Cell*. 2009;8(3):331-8.
- EFSA. Reasoned opinion on the potential chronic and acute risk to consumers' health arising from proposed temporary EU MRLs. Parma, Italie: European Food Safety Authority; 2007 [http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific\\_output/files/main\\_documents/32r.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/32r.pdf)
- EFSA. The 2012 European Union Report on pesticide residues in food EFSA Journal. 2014;12(12):156. [http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific\\_output/files/main\\_documents/3942.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/3942.pdf)
- Egle JL, Fernandez JB, Guzelian PS, Borzelleca JF. Distribution and excretion of chlordécone (Kepone) in the rat. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 1978;6(1):91-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/74312>
- Egle JL, Jr., Gochberg BJ, Borzelleca JF. The distribution of 14C-kepone in the rat. *Pharmacologist*. 1976;18(2).
- Egle JL, Jr., Guzelian PS, Borzelleca JF. Time course of the acute toxic effects of sublethal doses of chlordécone (Kepone). *Toxicology and applied pharmacology*. 1979;48(3):533-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/89713>
- Elliott ED. Needed: a strategy for implementing the vision. *Risk analysis : an official publication of the Society for Risk Analysis*. 2009;29(4):482; discussion 92-7. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1539-6924.2008.01166.x/abstract>
- Emeville E, Giton F, Giusti A, Oliva A, Fiet J, Thome JP, et al. Persistent organochlorine pollutants with endocrine activity and blood steroid hormone levels in middle-aged men. *PloS one*. 2013;8(6):e66460. <http://www.plosone.org/article/abstract?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0066460&representation=PDF>
- End DW, Carchman RA, Ameen R, Dewey WL. Inhibition of rat brain mitochondrial calcium transport by chlordécone. *Toxicology and applied pharmacology*. 1979;51(1):189-96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/93321>

- End DW, Carchman RA, Dewey WL. Neurochemical correlates of chlordecone neurotoxicity. *Journal of toxicology and environmental health*. 1981;8(5-6):707-18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6175764>
- Eroschenko VP. Ultrastructural changes in the cells of magnum and shell gland of Japanese quail oviduct after treatment with estradiol 17beta and estrogenic insecticide Kepone. *Anat Res*. 1979;193(3).
- Eroschenko VP. Surface changes in oviduct, uterus and vaginal cells of neonatal mice after estradiol-17 beta and the insecticide chlordecone (Kepone) treatment: a scanning electron microscopic study. *Biology of reproduction*. 1982;26(4):707-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6177353>
- Eroschenko VP, Osman F. Scanning electron microscopic changes in vaginal epithelium of suckling neonatal mice in response to estradiol or insecticide chlordecone (Kepone) passage in milk. *Toxicology*. 1986;38(2):175-85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2418535>
- Fabacher DL, Hodgson E. Induction of hepatic mixed-function oxidase enzymes in adult and neonatal mice by kepone and mirex. *Toxicology and applied pharmacology*. 1976;38(1):71-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/62422>
- Fariss MW, Blanke RV, Boylan JJ, King ST, Guzelian PS. Reductive biotransformation of chlordecone in man and rat. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1978;45(1).
- Fariss MW, Blanke RV, Saady JJ, Guzelian PS. Demonstration of major metabolic pathways for chlordecone (kepone) in humans. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 1980;8(6):434-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6161768>
- Finkel AM. EPA Underestimates, Oversimplifies, Miscommunicates, and Mismanages Cancer Risks by Ignoring Human Susceptibility. *Risk Analysis*. 2014;n/a-n/a. <http://dx.doi.org/10.1111/risa.12288>
- Flaws JA, DeSanti AM, Devine PJ, Hirshfield AN, Silbergeld EK. Effect of in utero kepone exposure on the female rat urogenital tract. *Toxicologist*. 1997;36(1 Pt 2):356.
- Flouriot G, Pakdel F, Ducouret B, Valotaire Y. Influence of xenobiotics on rainbow trout liver estrogen receptor and vitellogenin gene expression. *Journal of molecular endocrinology*. 1995;15(2):143-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8800639>
- Folmar LC. In Vitro Inhibition Of Rat Brain ATPase, pNPPase, And ATP-32Pi Exchange By Chlorinated-Diphenyl Ethanes And Cyclodiene Insecticide. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. 1978;19(4):481-8.
- French JE, Gatti DM, Morgan DL, Kissling GE, Shockley KR, Knudsen GA, et al. Diversity Outbred Mice Identify Population-Based Exposure Thresholds and Genetic Factors that Influence Benzene-Induced Genotoxicity. *Environ Health Perspect*. 2015;123(3):237-45.
- Frisbie SH, Mitchell EJ, Sarkar B. Urgent need to reevaluate the latest World Health Organization guidelines for toxic inorganic substances in drinking water. *Environmental health : a global access science source*. 2015;14(1):63. <http://www.ehjournal.net/content/pdf/s12940-015-0050-7.pdf>
- Fujimori K, Benet H, Mehendale HM, Ho IK. Comparison of brain discrete area distributions of chlordecone and mirex in the mouse. *Neurotoxicology*. 1982-b;3(2):125-29.
- Fujimori K, Benet H, Mehendale HM, Ho IK. In vivo and in vitro synthesis, release, and uptake of [3-H]-dopamine in mouse striatal slices after in vivo exposure to chlordecone. *Journal of biochemical toxicology*. 1986;1(4):1-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2482893>
- Fujimori K, Nabeshima T, Ho IK, Mehendale HM. Effects of oral administration of chlordecone and mirex on brain biogenic amines in mice. *Neurotoxicology*. 1982-a;3(2):143-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6186959>
- Gandolfi O, Cheney DL, Hong JS, Costa E. On the neurotoxicity of chlordecone: a role for gamma-aminobutyric acid and serotonin. *Brain research*. 1984;303(1):117-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6203618>
- Ganser GH, Hewett P. An accurate substitution method for analyzing censored data. *Journal of occupational and environmental hygiene*. 2010;7(4):233-44. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15459621003609713>
- Gaylor DW. Incidence of developmental defects at the no observed adverse effect level (NOAEL). *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP*. 1992;15(2 Pt 1):151-60.
- Gaylor DW, Aylward LL. An evaluation of benchmark dose methodology for non-cancer continuous-data health effects in animals due to exposures to dioxin (TCDD). *Regul Toxicol Pharmacol*. 2004;40(1):9-17.
- Gellert RJ. Kepone, mirex, dieldrin, and aldrin: estrogenic activity and the induction of persistent vaginal estrus and anovulation in rats following neonatal treatment. *Environ Res*. 1978;16(1-3):131-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/79483>
- Gellert RJ, Wilson C. Reproductive function in rats exposed prenatally to pesticides and polychlorinated biphenyls (PCB). *Environ Res*. 1979;18(2):437-43.
- Gerhart JM, Hong JS, Tilson HA. The possible sites of chlordecone-induced tremor in rats. *Toxicology and applied pharmacology*. 1983;70(3):382-9.



- Gilroy DJ, Carpenter HM, Curtis LR. Chlordecone pretreatment alters [14C]chlordecone and [14C]cholesterol transport kinetics in the perfused rat liver. *Fundamental and applied toxicology : official journal of the Society of Toxicology*. 1994;22(2):286-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7516299>
- Ginsberg G, Neafsey P, Hattis D, Guyton KZ, Johns DO, Sonawane B. Genetic polymorphism in paraoxonase 1 (PON1): Population distribution of PON1 activity. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2009-a;12(5-6):473-507.
- Ginsberg G, Smolenski S, Hattis D, Guyton KZ, Johns DO, Sonawane B. Genetic Polymorphism in Glutathione Transferases (GST): Population distribution of GSTM1, T1, and P1 conjugating activity. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2009-b;12(5-6):389-439.
- Ginsberg G, Smolenski S, Neafsey P, Hattis D, Walker K, Guyton K, et al. The influence of genetic polymorphisms on population variability in six xenobiotic-metabolizing enzymes. *J Toxicol & Environ Health, part B Critical review*. 2009-c;12:307-33.
- Godard E, Guldner L. Évaluation et gestion du risque alimentaire associé au chlordécone pour les populations de Guadeloupe et de Martinique. *BEH*. 2011;Numéro thématique – Chlordécone aux Antilles : bilan actualisé des risques sanitaires(3-4-5):34-6. [http://www.invs.sante.fr/beh/2011/03\\_04\\_05/beh\\_03\\_04\\_05.pdf](http://www.invs.sante.fr/beh/2011/03_04_05/beh_03_04_05.pdf)
- Gray JE. Chronic progressive nephrosis in the albino rat. *CRC critical reviews in toxicology*. 1977;5(2):115-44.
- Gray LE, Jr. Chemical-induced alterations of sexual differentiation: a review of effects in humans and rodents. *Chemically Induced Alterations in Sexual and Functional Development: the Wildlife/Human Connection*. 1992:203-30.
- Greenland S. Concepts and pitfalls in measuring and interpreting attributable fractions, prevented fractions, and causation probabilities. *Annals of epidemiology*. 2015;25(3):155-61. [http://www.annalsofepidemiology.org/article/S1047-2797\(14\)00506-7/abstract](http://www.annalsofepidemiology.org/article/S1047-2797(14)00506-7/abstract)
- Guha N, Roy A, Kopylev L, Fox J, Spassova M, White P. Nonparametric Bayesian methods for benchmark dose estimation. *Risk analysis : an official publication of the Society for Risk Analysis*. 2013;33(9):1608-19.
- Guldner L, Multigner L, Heraud F, Monfort C, Thome JP, Giusti A, et al. Pesticide exposure of pregnant women in Guadeloupe: ability of a food frequency questionnaire to estimate blood concentration of chlordecone. *Environ Res*. 2010;110(2):146-51. [http://www.hal.inserm.fr/docs/00/51/71/09/PDF/Pesticide\\_exposureofpregnantwomeninGuadeloupe.pdf](http://www.hal.inserm.fr/docs/00/51/71/09/PDF/Pesticide_exposureofpregnantwomeninGuadeloupe.pdf)
- Guldner L, Seurin S, Héraud F, Multignier L. Exposition de la population antillaise au chlordécone. *BEH*. 2011;Numéro thématique – Chlordécone aux Antilles : bilan actualisé des risques sanitaires(3-4-5):25-8. [http://www.invs.sante.fr/beh/2011/03\\_04\\_05/beh\\_03\\_04\\_05.pdf](http://www.invs.sante.fr/beh/2011/03_04_05/beh_03_04_05.pdf)
- Guyton KZ, Barone S, Jr., Brown RC, Euling SY, Jinot J, Makris S. Mode of action frameworks: a critical analysis. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2008;11(1):16-31.
- Guzelian PS. Therapeutic approaches for chlordecone poisoning in humans. *J Toxicol Environ Health*. 1981;8:757-66.
- Guzelian PS. Comparative toxicology of chlordecone (Kepone) in humans and experimental animals. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 1982;22:89-113. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6177278>
- Guzelian PS. The clinical toxicology of chlordecone as an example of toxicological risk assessment for man. *Toxicology letters*. 1992;64-65 Spec No:589-96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1281940>
- Guzelian PS, Vranian G, Boylan JJ, Cohn WJ, Blanke RV. Liver structure and function in patients poisoned with chlordecone (Kepone). *Gastroenterology*. 1980;78(2):206-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6153073>
- Hammond B, Katzenellenbogen BS, Krauthammer N, McConnell J. Estrogenic activity of the insecticide chlordecone (Kepone) and interaction with uterine estrogen receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1979;76(12):6641-5.
- Hard GC, Banton MI, Bretzlaff RS, Dekant W, Fowles JR, Mallett AK, et al. Consideration of rat chronic progressive nephropathy in regulatory evaluations for carcinogenicity. *Toxicol Sci*. 2013;132(2):268-75.
- Hard GC, Johnson KJ, Cohen SM. A comparison of rat chronic progressive nephropathy with human renal disease—implications for human risk assessment. *Critical reviews in toxicology*. 2009;39(4):332-46. <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/10408440802368642>
- Haseman JK, Bailer AJ, Kodell RL, Morris R, Portier K. Statistical issues in the analysis of low-dose endocrine disruptor data. *Toxicol Sci*. 2001;61(2):201-10.
- Hattis D. Human interindividual variability in susceptibility to toxic effects: from annoying detail to a central determinant of risk. *Toxicology*. 1996;111(1-3):5-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8711749>
- Hattis D. Human variability in susceptibility How big, how often, for what responses to what agents? *Environmental toxicology and pharmacology*. 1997;4(3-4):195-208. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21781822>
- Hattis D. High-throughput testing--the NRC vision, the challenge of modeling dynamic changes in biological systems, and the reality of low-throughput environmental health decision making. *Risk Anal*. 2009;29(4):483-4; discussion 92-7.

- Hattis D, Banati P, Goble R. Distributions of individual susceptibility among humans for toxic effects. How much protection does the traditional tenfold factor provide for what fraction of which kinds of chemicals and effects? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999a;895:286-316.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10676424>
- Hattis D, Banati P, Goble R, Burmaster DE. Human interindividual variability in parameters related to health risks. *Risk analysis : an official publication of the Society for Risk Analysis*. 1999b;19(4):711-26.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10765432>
- Hattis D, Goble R, Chu M. Age-related differences in susceptibility to carcinogenesis. II. Approaches for application and uncertainty analyses for individual genetically acting carcinogens. *Environ Health Perspect*. 2005;113(4):509-16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15811844>
- Hattis D, Goble R, Russ A, Chu M, Ericson J. Age-related differences in susceptibility to carcinogenesis: a quantitative analysis of empirical animal bioassay data. *Environ Health Perspect*. 2004;112(11):1152-8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289159>
- Hattis D, Russ A, Goble R, Banati P, Chu M. Human interindividual variability in susceptibility to airborne particles. *Risk analysis : an official publication of the Society for Risk Analysis*. 2001;21(4):585-99.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11726014>
- He B, Pan Y, Cho WC, Xu Y, Gu L, Nie Z, et al. The Association between Four Genetic Variants in MicroRNAs (rs11614913, rs2910164, rs3746444, rs2292832) and Cancer Risk: Evidence from Published Studies. *PloS one*. 2012;7(11):e49032. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0049032> or <http://www.plosone.org/article/fetchObjectAttachment.action?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0049032&representation=PDF>
- Heatherington AC, Fisher HL, Sumler MR, Waller CL, Shah PV, Hall LL. Percutaneous absorption and disposition of [<sup>14</sup>C]chlordecone in young and adult female rats. *Environ Res*. 1998;79(2):138-55.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9841813>
- Heinz GW, Rourke AW, Bradley TM. The Influence of Chlordecone and Oestrogen on the Secretion of Proteinaceous Molecules of the Mouse Uterus. *Environmental Pollution*. 1987;46(4):297-306.
- Heitzmann M, Wilson R. Low dose linearity: the rule or the exception. *BELL newsletter*. 1997;6(1):26.
- Hendrickson CM, Bowden JA. The In Vitro Inhibition Of Rabbit Muscle Lactate Dehydrogenase By Mirex And Kepone. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 1975;23(3):407-9.
- Henschler D. The origin of hormesis: historical background and driving forces. *Hum Exp Toxicol*. 2006;25(7):347-51.
- Hernandez A, Marcos R. Genetic variations associated with interindividual sensitivity in the response to arsenic exposure. *Pharmacogenomics*. 2008-b;9(8):1113-32.
- Hernandez A, Xamena N, Surrallés J, Sekaran C, Tokunaga H, Quinteros D, et al. Role of the Met(287)Thr polymorphism in the AS3MT gene on the metabolic arsenic profile. *Mutat Res*. 2008-a;637(1-2):80-92.
- Herr DW, Gallus JA, Tilson HA. Pharmacological modification of tremor and enhanced acoustic startle by chlordecone and p,p'-DDT. *Psychopharmacology*. 1987;91(3):320-5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2436248>
- Hilakivi-Clarke L. Maternal exposure to diethylstilbestrol during pregnancy and increased breast cancer risk in daughters. *Breast cancer research : BCR*. 2014;16(2):208.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4053091/pdf/bcr3649.pdf>
- Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1965;58(5):295-300. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1898525/>
- Hirabayashi Y, Inoue T. The low-dose issue and stochastic responses to endocrine disruptors. *Journal of applied toxicology : JAT*. 2011;31(1):84-8.
- Hodges LC, Bergerson JS, Hunter DS, Walker CL. Estrogenic effects of organochlorine pesticides on uterine leiomyoma cells in vitro. *Toxicol Sci*. 2000;54(2):355-64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10774817> or <http://toxsci.oxfordjournals.org/content/54/2/355.full.pdf>
- Hong H, Tong W, Fang H, Shi L, Xie Q, Wu J, et al. Prediction of Estrogen Receptor Binding for 58,000 Chemicals Using an Integrated System of a Tree-Based Model with Structural Alerts. *Environmental Health Perspectives*. 2001;110(1):29-36. <http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/2002/110p29-36hong/abstract.html>
- Hong JS, Ali SF. Chlordecone (Kepone) exposure in the neonate selectively alters brain and pituitary endorphin levels in prepubertal and adult rats. *Neurotoxicology*. 1982;3(2):111-8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6186955>
- Hong JS, Hudson PM, Yoshikawa K, Ali SF, Mason GA. Effects of chlordecone administration on brain and pituitary peptide systems. *Neurotoxicology*. 1985;6(1):167-82.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2581193>

- Hong JS, Tilson HA, Uphouse LL, Gerhart J, Wilson WE. Effects of chlordecone exposure on brain neurotransmitters: possible involvement of the serotonin system in chlordecone-elicited tremor. *Toxicology and applied pharmacology*. 1984;73(2):336-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6200957>
- Hoskins B, Ho IK. Chlordecone-induced alterations in content and subcellular distribution of calcium in mouse brain. *Journal of toxicology and environmental health*. 1982;9(4):535-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6180171>
- Houston TE, Mutter LC, Blanke RV, Guzelian PS. Chlordecone alcohol formation in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*): a model for human metabolism of chlordecone (kepone). *Fundamental and applied toxicology : official journal of the Society of Toxicology*. 1981;1(3):293-8.
- Huang ES, Nelson FR. Anti-estrogenic action of chlordecone in rat pituitary gonadotrophs in vitro. *Toxicology and applied pharmacology*. 1986;82(1):62-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2418533>
- Hudson PM, Yoshikawa K, Ali SF, Lamb Jc, Reel JR, Hong JS. Estrogen-like activity of chlordecone (kepone) on the hypothalamo-pituitary axis: effects on the pituitary enkephalin system. *Toxicology and applied pharmacology*. 1984;74(3):383-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6204421>
- Huijbregts MA, Rombouts LJ, Ragas AM, van de Meent D. Human-toxicological effect and damage factors of carcinogenic and noncarcinogenic chemicals for life cycle impact assessment. *Integrated environmental assessment and management*. 2005;1(3):181-244.
- Hwang EC, van Woert MH. Serotonin-norepinephrine interactions in the tremorolytic actions of phenoxybenzamine and trazodone. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 1979;10(1):27-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/312503>
- Iavicoli I, Carelli G, Marinaccio A. Dose-Response Relationships in Human Experimental Exposure to Solvents. *Dose Response*. 2006;4(2):155-68.
- Igarashi A, Ohtsu S, Muroi M, Tanamoto K. Effects of possible endocrine disrupting chemicals on bacterial component-induced activation of NF-kappaB. *Biological & pharmaceutical bulletin*. 2006;29(10):2120-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17015962>
- Ikegwonu FI, Mehendale HM. Biochemical assessment of the genotoxicity of the in vitro interaction between chlordecone and carbon tetrachloride in rat hepatocytes. *Journal of applied toxicology : JAT*. 1991;11(4):303-10.
- Ingermann RL. Influence of Estrogenic Pesticides on Membrane Integrity and Membrane Transfer of Monosaccharide into the Human Red Cell. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. 1989;43(3):436-43.
- Inoue K, Nakazawa K, Obama T, Fujimori K, Takanaka A. Chlordecone Inhibits Three Types of Ion Channels in a Neural Cell Line. *Pharmacology and Toxicology*. 1991;67(5):444-6.
- INRS. Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. 2012 32. <http://www.inrs.fr/dms/inrs/CataloguePapier/ED/TI-ED-984/ed984.pdf>
- INSEE. Bilan démographique de la Guadeloupe en 2005. Une natalité qui se maintient. Basse-Terre: Insee Service régional de la Guadeloupe; 2006 4. [http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref\\_id=12122](http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=12122)
- InVS. Impact sanitaire de l'utilisation du chlordécone aux Antilles françaises Recommandations pour les recherches et les actions de santé publique. Saint Maurice: InVS, INSERM; 2009 Octobre. 99. [http://www.invs.sante.fr/publications/2010/chlordecone\\_antilles\\_francaises/rapport\\_chlordecone\\_antilles\\_francaises.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2010/chlordecone_antilles_francaises/rapport_chlordecone_antilles_francaises.pdf)
- InVS. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 1 - Présentation générale de l'étude. Métaux et métalloïdes. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011 154. [http://www.invs.sante.fr/publications/2011/exposition\\_polluants\\_enns/rapport\\_exposition\\_polluants\\_enns.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2011/exposition_polluants_enns/rapport_exposition_polluants_enns.pdf)
- InVS. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 2 - Polychlorobiphényles (PCB-NDL) et pesticides. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013 178. [http://www.invs.sante.fr/content/download/63890/250887/version/2/file/rapport\\_enns\\_tome\\_2.pdf](http://www.invs.sante.fr/content/download/63890/250887/version/2/file/rapport_enns_tome_2.pdf)
- IPCS. Assessing human health risk of chemicals: derivation of guidance value for health-based exposure limits. Geneva1994; Available from: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc170.htm>.
- IPCS. IPCS mode of action framework. PART 1: IPCS FRAMEWORK FOR ANALYSING THE RELEVANCE OF A CANCER MODE OF ACTION FOR HUMANS AND CASE-STUDIES and PART 2: IPCS FRAMEWORK FOR ANALYSING THE RELEVANCE OF A NON-CANCER MODE OF ACTION FOR HUMANS. The International Programme on Chemical Safety, World Health Organization; 2007 129. [http://www.who.int/entity/ipcs/methods/harmonization/areas/cancer\\_mode.pdf?ua=1](http://www.who.int/entity/ipcs/methods/harmonization/areas/cancer_mode.pdf?ua=1)
- Ishikawa T, McNeeley S, Steiner PM, Glueck CJ, Mellies M, Gartside PS, et al. Effects of chlorinated hydrocarbon on plasma alpha-lipoprotein cholesterol in rats. *Metabolism: clinical and experimental*. 1978;27(1):89-96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/201821>
- Ishikawa TT, Shaw S, Steiner PM, Mellies M, Richardson G, Glueck CJ. Selective elevation of high density lipoprotein cholesterol by chlorinated hydrocarbons. *Clin Res*. 1976;24.

- Jinna RR, Uzodinma JE, Desai D. Age-related changes in rat brain ATPases during treatment with chlordecone. *Journal of toxicology and environmental health*. 1989;27(2):199-208.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2471839>
- Joachim C, Macni J, Véronique-Baudin J, Piccotti C, Escarmant P. Epidémiologie du cancer de la prostate aux Antilles-Guyane : données des registres généraux des cancers. *BVS*. 2013;8-9:3-5.
- Jokela M, Batty GD, Deary IJ, Gale CR, Kivimäki M. Low childhood IQ and early adult mortality: the role of explanatory factors in the 1958 British Birth Cohort. *Pediatrics*. 2009;124(3):e380-8.
- Joly P-B. La saga du chlordécone aux Antilles françaises. Reconstruction chronologique 1968-2008. Document réalisé dans le cadre de l'action 39 du plan chlordécone Convention de collaboration AFSSET – INRA. final. INRA; 2010 Juillet. 82. <https://www.anses.fr/fr/system/files/SHS2010etInracol01Ra.pdf>
- Jordan JE, Grice T, Mishra SK, Desai D. Acute chlordecone toxicity in rats: a relationship between tremor and ATPase activities. *Neurotoxicology*. 1981;2(2):355-64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6172757>
- JRC, editor. Low Dose Effects and Non-monotonic Dose Responses for Endocrine Active Chemicals: Science to Practice Workshop. 2012 Tuesday, September 11 – Thursday, September 13, 2012; Berlin: European Commission, Joint research Center, Institute for Health and Consumer Protection.
- Julien E, Boobis AR, Olin SS, ILSI Research Foundation Threshold Working G. The Key Events Dose-Response Framework: a cross-disciplinary mode-of-action based approach to examining dose-response and thresholds. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2009;49(8):682-9.
- Kadhel P, Monfort C, Costet N, Rouget F, Thome JP, Multigner L, et al. Kadhel et al. respond to "Interpreting exposure biomarkers in pregnancy". *American journal of epidemiology*. 2014;179(5):548-9.  
<http://aje.oxfordjournals.org/content/179/5/548.full.pdf>
- Kaminsky LS, Piper LJ, McMartin DN, Fasco MJ. Induction of hepatic microsomal cytochrome P-450 by mirex and kepone. *Toxicology and applied pharmacology*. 1978;43(2):327-38.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/76346>
- Kavlock R, Chernoff N, Rogers E, Whitehouse D. Comparative tissue distribution of mirex and chlordecone in fetal and neonatal rats. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 1980;14(3):227-35.  
[http://dx.doi.org/10.1016/0048-3575\(80\)90029-2](http://dx.doi.org/10.1016/0048-3575(80)90029-2)
- Kelley SL, Basu A, Teicher BA, Hacker MP, Hamer DH, Lazo JS. Overexpression of metallothionein confers resistance to anticancer drugs. *Science*. 1988;241(4874):1813-5.
- Khanna M, Qin KN, Cheng KC. Distribution of 3 alpha-hydroxysteroid dehydrogenase in rat brain and molecular cloning of multiple cDNAs encoding structurally related proteins in humans. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 1995-a;53(1-6):41-6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7626489>
- Khanna M, Qin KN, Klisak I, Belkin S, Sparkes RS, Cheng KC. Localization of multiple human dihydrodiol dehydrogenase (DDH1 and DDH2) and chlordecone reductase (CHDR) genes in chromosome 10 by the polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization. *Genomics*. 1995-b;25(2):588-90.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7789999>
- Kilgour AH, Starr JM, Whalley LJ. Associations between childhood intelligence (IQ), adult morbidity and mortality. *Maturitas*. 2010;65(2):98-105. [http://www.maturitas.org/article/S0378-5122\(09\)00337-5/pdf](http://www.maturitas.org/article/S0378-5122(09)00337-5/pdf)
- Kitchin KT. Defining, explaining and understanding hormesis. *Hum Exp Toxicol*. 2002;21(2):105-6; discussion 13-4.
- Kitchin KT, Drane JW. A critique of the use of hormesis in risk assessment. *Hum Exp Toxicol*. 2005;24(5):249-53.
- Klingensmith JS, Mehendale HM. Chlordecone-induced fat depletion in the male rat. *Journal of toxicology and environmental health*. 1982;10(1):121-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6182302>
- Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1971;68(4):820-3.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/5279523/>
- Kocarek TA, Schuetz EG, Guzelian PS. Selective induction of cytochrome P450e by kepone (chlordecone) in primary cultures of adult rat hepatocytes. *Molecular pharmacology*. 1991;40(2):203-10.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1715015>
- Kocarek TA, Schuetz EG, Guzelian PS. Regulation of cytochrome P450 2B1/2 mRNAs by Kepone (chlordecone) and potent estrogens in primary cultures of adult rat hepatocytes on Matrigel. *Toxicology letters*. 1994;71(2):183-96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7513451>
- Kodavanti PR, Cameron JA, Yallapragada PR, Desai D. Effect of chlordecone (Kepone) on calcium transport mechanisms in rat heart sarcoplasmic reticulum. *Pharmacology & toxicology*. 1990;67(3):227-34.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1701552>
- Kodavanti PR, Cameron JA, Yallapragada PR, Desai D. Effect of chlordecone (Kepone) on calcium transport mechanisms in rat heart sarcoplasmic reticulum. *Pharmacology & toxicology*. 1990-b;67(3):227-34.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1701552>



- Kodavanti PR, Mehrotra BD, Chetty SC, Desai D. Effect of selected insecticides on rat brain synaptosomal adenylate cyclase and phosphodiesterase. *Journal of toxicology and environmental health*. 1988-b;25(2):207-15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2845111>
- Kodavanti PR, Mehrotra BD, Chetty SC, Desai D. Inhibition of calmodulin activated adenylate cyclase in rat brain by selected insecticides. *Neurotoxicology*. 1989;10(2):219-28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2616064>
- Kodavanti PR, Mehrotra BD, Chetty SC, Desai D. Effect of selected insecticides on rat brain synaptosomal adenylate cyclase and phosphodiesterase. *Journal of toxicology and environmental health*. 1988-a;25(2):207-16.
- Komulainen H, Bondy SC. Modulation of levels of free calcium within synaptosomes by organochlorine insecticides. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1987;241(2):575-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2437290>
- Kortenkamp A, Faust M, Scholze M, Backhaus T. Low-level exposure to multiple chemicals: reason for human health concerns? *Environ Health Perspect*. 2007;115 Suppl 1:106-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2174412/pdf/ehp0115s1-000106.pdf>
- Kortenkamp A, Martin O, Faust M, Evans R, McKinlay R, Orton F, et al. State of the art assessment of endocrine disrupters. commissioned through competitive tendering by the European Commission, DG Environment. 2011 135. [http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/sota\\_edc\\_final\\_report.pdf](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/sota_edc_final_report.pdf)
- Krestinina LY, Preston DL, Ostroumova EV, Degteva MO, Ron E, Vyushkova OV, et al. Protracted radiation exposure and cancer mortality in the Techa River Cohort. *Radiat Res*. 2005;164(5):602-11.
- Krewski D, Andersen ME, Mantus E, Zeise L. Toxicity testing in the 21st century: implications for human health risk assessment. *Risk Anal*. 2009;29(4):474-9.
- Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology*. 1998;139(10):4252-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751507> or <http://endo.endojournals.org/content/139/10/4252.full.pdf>
- Lacy WR, Washenick KJ, Cook RG, Dunbar BS. Molecular cloning and expression of an abundant rabbit ovarian protein with 20 alpha-hydroxysteroid dehydrogenase activity. *Molecular endocrinology*. 1993;7(1):58-66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8446108>
- Laessig SA, Auger AP, McCarthy MM, Silbergeld EK. Effects of prenatal chlordecone on sexually differentiated behavior in adult rats. *Neurotoxicol Teratol*. 2007;29(2):255-63.
- Laessig SA, McCarthy MM, Silbergeld EK. Prenatal exposure to estrogenic endocrine disrupting chemicals (EDCs) affects sexual differentiation of the rat brain. *Toxicologist*. 1999;48(1-S):46.
- Lamartiniere CA, Nicholas JM. Neonatal chlordecone alteration of the ontogeny of sex-differentiated hepatic drug and xenobiotic metabolizing enzymes. *Biochemical pharmacology*. 1984;33(24):4092-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6210093>
- Larson PS, Egle JL, Jr., Hennigar GR, Lane RW, Borzelleca JF. Acute, subchronic, and chronic toxicity of chlordecone. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1979;48(1):29-41.
- Lauver D, Nelles KK, Hanson K. The health effects of diethylstilbestrol revisited. *Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing* : JOGNN / NAACOG. 2005;34(4):494-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16020417>
- Lee J, Scheri RC, Curtis LR. Chlordecone altered hepatic disposition of [14C]cholesterol and plasma cholesterol distribution but not SR-BI or ABCG8 proteins in livers of C57BL/6 mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2008-b;229(3):265-72.
- Lee J, Scheri RC, Zhang Y, Curtis LR. Chlordecone, a mixed pregnane X receptor (PXR) and estrogen receptor alpha (ERalpha) agonist, alters cholesterol homeostasis and lipoprotein metabolism in C57BL/6 mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2008-a;233(2):193-202.
- Lelbach WK. A 25-year follow-up study of heavily exposed vinyl chloride workers in Germany. *American journal of industrial medicine*. 1996;29(5):446-58.
- Lemaire G, Mnif W, Mauvais P, Balaguer P, Rahmani R. Activation of alpha- and beta-estrogen receptors by persistent pesticides in reporter cell lines. *Life sciences*. 2006;79(12):1160-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16626760>
- Lewandowski M, Levi P, Hodgson E. Induction of cytochrome P-450 isozymes by mirex and chlordecone. *Journal of biochemical toxicology*. 1989;4(3):195-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2481745>
- Li X, Zhang S, Safe S. Activation of kinase pathways in MCF-7 cells by 17beta-estradiol and structurally diverse estrogenic compounds. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2006;98(2-3):122-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16413991>

- Li Y, Luh CJ, Burns KA, Arao Y, Jiang Z, Teng CT, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals (EDCs): In Vitro Mechanism of Estrogenic Activation and Differential Effects on ER Target Genes. *Environ Health Perspect.* 2013.
- Lin HK, Hung CF, Moore M, Penning TM. Genomic structure of rat 3 $\alpha$ -hydroxysteroid/dihydrodiol dehydrogenase (3 $\alpha$ -HSD/DD, AKR1C9). *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology.* 1999;71(1-2):29-39. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10619355>
- Liu SZ. Nonlinear Dose-Response Relationship in the Immune System Following Exposure to Ionizing Radiation: Mechanisms and Implications. *Nonlinearity in Biology, Toxicology, Medicine.* 2003;1(1):71-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2651616/pdf/nbtm-1-1-0071.pdf>
- Loffredo CA, Aposhian HV, Cebrian ME, Yamauchi H, Silbergeld EK. Variability in human metabolism of arsenic. *Environ Res.* 2003;92(2):85-91.
- Lopez-Torres M, Barja G. [Calorie restriction, oxidative stress and longevity]. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2008;43(4):252-60.
- Lutz WK. Dose-response relationship and low dose extrapolation in chemical carcinogenesis. *Carcinogenesis.* 1990;11:1249-54.
- Lutz WK. Susceptibility differences in chemical carcinogenesis linearize the dose-response relationship: threshold doses can be defined only for individuals. *Mutat Res.* 2001;482(1-2):71-6.
- Mactutus CF, Tilson HA. Neonatal chlordecone exposure impairs early learning and retention of active avoidance in the rat. *Neurobehavioral toxicology and teratology.* 1984-b;6(1):75-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6201755>
- Mactutus CF, Tilson HA. Evaluation of long-term consequences in behavioral and/or neural function following neonatal chlordecone exposure. *Teratology.* 1985;31(2):177-86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2581329>
- Mactutus CF, Unger KL, Tilson HA. Evaluation of neonatal chlordecone neurotoxicity during early development: initial characterization. *Neurobehavioral toxicology and teratology.* 1984-a;6(1):67-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6201754>
- Madhukar BV, Matsumura F. Comparison Of Induction Patterns Of Rat Hepatic Microsomal Mixed-Function Oxidases By Pesticides And Related Chemicals. *Pesticide Biochemistry and Physiology.* 1979;11:1-3.
- Maier WE, Costa LG. Sodium, potassium-ATPase in rat brain and erythrocytes as a possible target and marker, respectively, for neurotoxicity: Studies with chlordecone, organotins and mercury compounds. *Toxicology letters.* 1990;51(2):175-88.
- Maliwal BP, Guthrie FE. In vitro uptake and transfer of chlorinated hydrocarbons among human lipoproteins. *Journal of lipid research.* 1982;23(3):474-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6176662>
- Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. Dioxin (TCDD) induces epigenetic transgenerational inheritance of adult onset disease and sperm epimutations. *PloS one.* 2012;7(9):e46249. <http://www.plosone.org/article/abstract/doi:10.1371/journal.pone.0046249&representation=PDF>
- Manring JA, Moreland DE. Effects of chlordecone on isolated rat liver mitochondria. *Toxicology and applied pharmacology.* 1981;59(3):483-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6168030>
- Martinez AJ, Taylor JR, Dyck PJ, Houff SA, Isaacs E. Chlordecone intoxication in man. II. Ultrastructure of peripheral nerves and skeletal muscle. *Neurology.* 1978;28(7):631-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/79156>
- Masoro EJ. Role of hormesis in life extension by caloric restriction. *Dose-Response.* 2007;5:163-73. DOI: 10.2203/dose-response.06-005.Masoro
- Meany JE, Pocker Y. The in vitro inactivation of lactate dehydrogenase by organochlorine insecticides. *Pestic Biochem Physiol.* 1979;11(1-3):232-42.
- Meek ME, Berry C, Boobis AR, Cohen SM, Hartley M, Munn S, et al. Re: Guyton, Kathryn Z., Barone, Stanley, Jr., Brown, Rebecca C., Euling, Susan Y., Jinot, Jennifer, Makris, Susan (2008). Mode of action frameworks: a critical analysis. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B, 11(1): 16-31. J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2008;11(8):681-3; author reply 4-5.
- Mehendale HM. Effect of preexposure to kepone on the biliary excretion of imipramine and sulfobromophthalein. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1977;40(2):247-59. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0041008X77900953>
- Mehendale HM, Takanaka A, Desai D, Ho IK. Kepone induction of hepatic mixed function oxidases in the male rat. *Life sciences.* 1977-b;20(6):991-8.
- Mehendale HM, Takanaka A, Desai D, Ho IK. Effect of preexposure to Kepone on hepatic mixed-function oxidases in the female rat. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1978;44(1):171-89.
- Melnick R, Lucier G, Wolfe M, Hall R, Stancel G, Prins G, et al. Summary of the National Toxicology Program's report of the endocrine disruptors low-dose peer review. *Environ Health Perspect.* 2002;110(4):427-31.

- Milligan SR, Khan O, Nash M. Competitive binding of xenobiotic oestrogens to rat alpha-fetoprotein and to sex steroid binding proteins in human and rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) plasma. General and comparative endocrinology. 1998;112(1):89-95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9748407>
- Mishra SK, Koury M, Desai D. Inhibition of calcium ATPase activity in rat brain and muscle by chlordecone. Bull Environ Contam Toxicol. 1980;25(1):262-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6159026>
- Molowa DT, Shayne AG, Guzelian PS. Purification and characterization of chlordecone reductase from human liver. The Journal of biological chemistry. 1986-b;261(27):12624-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2427522>
- Molowa DT, Wrighton SA, Blanke RV, Guzelian PS. Characterization of a unique aldo-keto reductase responsible for the reduction of chlordecone in the liver of the gerbil and man. Journal of toxicology and environmental health. 1986-a;17(4):375-84. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15287398609530832>
- Moore LE, Smith AH, Eng C, Kalman D, DeVries S, Bhargava V, et al. Arsenic-related chromosomal alterations in bladder cancer. J Natl Cancer Inst. 2002;94(22):1688-96.
- Morgan DP, Sandifer SH, Hetzler HL, Slach EF, Brady CD, Colcolough J. Test For In Vivo Conversion Of Mirex To Kepone. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology. 1979;22:1-2.
- Moser GJ, Smart RC. Hepatic tumor-promoting chlorinated hydrocarbons stimulate protein kinase C activity. Carcinogenesis. 1989;10(5):851-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2706741>
- Multigner L, Kadhel P. Exposition à des polluants environnementaux chez la femme enceinte et son enfant en Guadeloupe Niveaux de chlordécone dans le sang maternel et étude des déterminants de l'imprégnation. 2004.
- Multigner L, Kadhel P, Huc-Terki F, Thome JP, Janky E, Auger J. Exposure to Chlordecone and Male Fertility in Guadeloupe (French West Indies). Epidemiology. 2006;17(6):S372. [http://journals.lww.com/epidem/Fulltext/2006/11001/Exposure\\_to\\_Chlordecone\\_and\\_Male\\_Fertility\\_in.989.aspx](http://journals.lww.com/epidem/Fulltext/2006/11001/Exposure_to_Chlordecone_and_Male_Fertility_in.989.aspx)
- Multigner L, Kadhel P, Pascal M, Huc-Terki F, Kercret H, Massart C, et al. Parallel assessment of male reproductive function in workers and wild rats exposed to pesticides in banana plantations in Guadeloupe. Environmental health : a global access science source. 2008;7:40. <http://www.ehjournal.net/content/pdf/1476-069X-7-40.pdf>
- Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S, et al. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. J Clin Oncol. 2010;28(21):3457-62.
- Munn S, Paraskevi G. Key scientific issues relevant to the identification and characterisation of endocrine disrupting substances - Report of the Endocrine Disrupters Expert Advisory Group. Joint research center; 2013
- Mushak P. Hormesis and its place in nonmonotonic dose-response relationships: some scientific reality checks. Environ Health Perspect. 2007;115(4):500-6.
- Mushak P. Ad hoc and fast forward: the science of hormesis growth and development. Environ Health Perspect. 2009;117(9):1333-8.
- Mushak P. Hormesis: a brief reply to an advocate. Environmental health perspectives. 2010;118(4):A153; author reply A-4.
- Myers JP, Zoeller RT, vom Saal FS. A Clash of Old and New Concepts in Toxicology. Environmental Health Perspectives. 2009;117:1652-5. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.0900887>
- NCI. report on carcinogenesis bioassay of technical grade chlordecone(Kepone) CAS No. 143-50-0. U.S. Department of health, education and welfare, Public Health Service, National Institut of Health; 1976
- Newbold RR. Lessons learned from perinatal exposure to diethylstilbestrol. Toxicology and applied pharmacology. 2004;199(2):142-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15313586>
- Nougadere A, Sirot V, Kadar A, Fastier A, Truchot E, Vergnet C, et al. Total diet study on pesticide residues in France: levels in food as consumed and chronic dietary risk to consumers. Environment international. 2012;45:135-50. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412012000335>
- NRC. Genetic Effects of the Atomic Bombs in Hiroshima and Nagasaki. Genetics Conference, Committee on Atomic Casualties, National Research Council. Washington DC: National Research Council; 1956 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK234281/>
- NRC. The Biological Effects of Atomic Radiation. Summary reports from a study by th National Academy of Sciences. Washington DC: National Research Council; 1960 108. [https://archive.org/download/biologiceffect00nati/biologiceffect00nati\\_bw.pdf](https://archive.org/download/biologiceffect00nati/biologiceffect00nati_bw.pdf)
- NRC. Risk Assessment in the Federal Government: managing the process. National Academy of Sciences, National Research Council; 1983 191. [http://download.nap.edu/cart/download.cgi?&record\\_id=366](http://download.nap.edu/cart/download.cgi?&record_id=366)
- NRC. BEIR VII-Phase 2. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Washington DC: National Academy of Sciences, National Research Council; 2006 [http://download.nap.edu/cart/download.cgi?&record\\_id=11340](http://download.nap.edu/cart/download.cgi?&record_id=11340)

- NRC. Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy. Washington, DC: National Academy of Sciences; 2007 216. [http://download.nap.edu/cart/download.cgi?&record\\_id=11970](http://download.nap.edu/cart/download.cgi?&record_id=11970)
- NRC. Science and decisions. Advancing Risk Assessment. Press TNA, editor. Washington DC.: Committee on Improving Risk Analysis Approaches Used by the U.S. EPA. Board on Environmental Studies and Toxicology. Division on earth and Life Studies; 2009. 424 p.
- OECD. Cost-Benefit Analysis and the Environment. Recent developments. Organisation for Economic Co-operation and Development; 2006 1-318.  
[http://www.lne.be%2Fthemas%2Fbeleid%2Fmilieueconomie%2Fdownloadbare-bestanden%2FME11\\_cost-benefit%2520analysis%2520and%2520the%2520environment%2520oeso.pdf&ei=9gUCUqi\\_AcPP0AXdi4DABA&usg=AFQjCNEfZWJR51MoFnZrdajwlPicqGo7uQ&bvm=bv.50310824.d.d2k&cad=rja](http://www.lne.be%2Fthemas%2Fbeleid%2Fmilieueconomie%2Fdownloadbare-bestanden%2FME11_cost-benefit%2520analysis%2520and%2520the%2520environment%2520oeso.pdf&ei=9gUCUqi_AcPP0AXdi4DABA&usg=AFQjCNEfZWJR51MoFnZrdajwlPicqGo7uQ&bvm=bv.50310824.d.d2k&cad=rja)
- Okubo T, Yokoyama Y, Kano K, Soya Y, Kano I. Estimation of estrogenic and antiestrogenic activities of selected pesticides by MCF-7 cell proliferation assay. Archives of environmental contamination and toxicology. 2004;46(4):445-53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15253041>
- Palisade. Guide d'utilisateur @RISK. Compagnon d'analyse de risque et de simulation pour Microsoft Excel. Version 6. Ithaca, USA: Palisade Corporation; 2013
- Palmiter RD, Mulvihill ER. Estrogenic activity of the insecticide kepone on the chicken oviduct. Science. 1978;201(4353):356-8.
- Peto R, Gray R. Re: R. Peto et al., Effects on 4080 rats of chronic ingestion of N-nitrosodiethylamine or N-nitrosodimethylamine: a detailed dose-response study. Cancer Res., 51: 6415-6451, 1991, and K. S. Crump et al., Fundamental carcinogenic processes and their implications for low dose risk assessment. Cancer Res., 36: 2973-2979, 1976 - reply. Cancer Res. 1993;53(17):4107-8.
- Peto R, Gray R, Brantom P. Effects on 4080 rats of chronic ingestion of N-nitrosodiethylamine or N-nitrosodimethylamine: a detailed dose-response study. Cancer Res. 1991;51(17):6415-51.  
[http://cancerres.aacrjournals.org/content/51/23\\_Part\\_2/6415.full.pdf+html](http://cancerres.aacrjournals.org/content/51/23_Part_2/6415.full.pdf+html)
- Phillips DE, Eroschenko VP. Effects of the insecticide chlordecone on the ultrastructure of mouse skeletal muscle. Neurotoxicology. 1985-a;6(3):45-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2413408>
- Phillips DE, Eroschenko VP. An electron microscopic study of alterations in mouse peripheral nerve and skeletal muscle after chlordecone exposure. Neurotoxicology. 1985-b;6(1):141-50.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2581190>
- Pichery C, Bellanger M, Zmirou-Navier D, Glorennec P, Hartemann P, Grandjean P. Childhood lead exposure in France: benefit estimation and partial cost-benefit analysis of lead hazard control. Environmental health : a global access science source. 2011;10:44. <http://www.ehjournal.net/content/pdf/1476-069X-10-44.pdf>
- Piegorsch WW, Xiong H, Bhattacharya RN, Lin L. Benchmark Dose Analysis via Nonparametric Regression Modeling. Risk analysis : an official publication of the Society for Risk Analysis. 2013.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3752015/pdf/nihms464186.pdf>
- Pohl HR, Abadin HG. Utilizing uncertainty factors in minimal risk levels derivation. Regulatory toxicology and pharmacology : RTP. 1995;22(2):180-8.  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0273230085710835>
- Pore RS. Detoxification of chlordecone poisoned rats with Chlorella and Chlorella derived sporopollenin. Drug and chemical toxicology. 1984;7(1):57-72.
- Porter KE, Basu A, Hubbard AE, Bates MN, Kalman D, Rey O, et al. Association of genetic variation in cystathionine-beta-synthase and arsenic metabolism. Environ Res. 2010;110(6):580-7.
- Prins GS, Calderon-Gierszal EL, Hu WY. Stem Cells as Hormone Targets That Lead to Increased Cancer Susceptibility. Endocrinology. 2015;156(10):3451-7.
- Rabl A. Interpretation of air pollution mortality: number of deaths or years of life lost? Journal of the Air & Waste Management Association (1995). 2003;53(1):41-50.
- Rabl A, Spadaro JV, Holland M. How Much is Clean Air Worth? Calculating the Benefits of Pollution Control: Cambridge University Press; 2014 July. 671 p.
- Randall W, Price C, Welch H. Demonstration of hormesis (increase in fatality rate) by penicillin. American journal of public health. 1947;37:421-5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1623559/pdf/amjphnation01115-0072.pdf>
- Rao MR, Kanji VK, Sekhar V. Pesticide induced changes of nitric oxide synthase in rat brain in vitro. Drug and chemical toxicology. 1999;22(2):411-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10234476>
- Ray S, Xu F, Li P, Sanchez NS, Wang H, Das SK. Increased level of cellular Bip critically determines estrogenic potency for a xenoestrogen kepone in the mouse uterus. Endocrinology. 2007;148(10):4774-85.
- Reed CE, Fenton SE. Exposure to diethylstilbestrol during sensitive life stages: a legacy of heritable health effects. Birth defects research Part C, Embryo today : reviews. 2013;99(2):134-46.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/23897597/>



- Renwick AG, Lazarus NR. Human variability and noncancer risk assessment- An analysis of the default uncertainty factor. *Regulatory toxicology and pharmacology* : RTP. 1998;27(1 Pt 2):3-20. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0273230097911958>
- Reuber MD. Carcinogenicity testing of chemicals with particular reference to organochlorine pesticides. *Sci Total Environ*. 1978-a;10(2):105-15.
- Reuber MD. Carcinomas And Other Lesions Of The Liver In Mice Ingesting Organochlorine Pesticides. *Clinical toxicology*. 1978-b;13:231-56.
- Reuber MD. Carcinogenicity of kepone. *Journal of toxicology and environmental health*. 1978-c;4(5-6):895-911. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15287397809529710>
- Reuber MD. Carcinomas of the liver in rats ingesting kepone. *Neoplasma*. 1979-a;26(2):231-5.
- Reuber MD. The carcinogenicity kepone. *J Environ Pathol Toxicol*. 1979-b;2(3):671-86.
- Rhomberg LR. Risk assessment in the 21st century: changes wrought by changing science. *Risk Anal*. 2009;29(4):488-9; discussion 92-7.
- Rhomberg LR. Linear low-dose extrapolation for noncancer responses is not generally appropriate. *Environ Health Perspect*. 2009;117(4):A141-2; author reply A2-3.
- Richter E, Lay JP, Klein W, Korte F. Enhanced Elimination Of Kepone-14C In Rats Fed Liquid Paraffin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 1979;27(1):187-9.
- Ristow M, Schmeisser S. Extending life span by increasing oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2011-a;51(2):327-36.
- Ristow M, Zarse K. How increased oxidative stress promotes longevity and metabolic health: The concept of mitochondrial hormesis (mitohormesis). *Exp Gerontol*. 2011-b;45(6):410-8.
- Ritchie GP, Ho IK. Effects of chlordecone and mirex on amino acids incorporation into brain and liver proteins in the mouse. *Neurotoxicology*. 1982;3(4):243-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6190114>
- RIVM. Evaluation the applicability of the Benchmark approach to existing toxicological data. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en milieu (National Institute of public health and the environment). 2001 July. 103.
- Rochelle LG, Miller TL, Curtis LR. Chlordecone impairs Na(+)-stimulated L-[3H]glutamate transport and mobility of 16-doxyl stearate in rat liver plasma membrane vesicles. *Toxicology and applied pharmacology*. 1990;105(2):234-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1699298>
- Rosecrans JA, Johnson JH, Tilson HA, Hong JS. Hypothalamic-pituitary adrenal (HPAA) axis function in adult Fischer-344 rats exposed during development to neurotoxic chemicals perinatally. *Neurobehavioral toxicology and teratology*. 1984;6(4):281-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6083462>
- Rosecrans JA, Squibb RE, Jr., Johnson JH, Tilson HA, Hong JS. Effects Of Neonatal Chlordecone Exposure On Pituitary-Adrenal Function In Adult Fischer-344-Rats. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology*. 1985;7(1):33-7.
- Rosenstein L, Brice A, Rogers N, Lawrence S. Neurotoxicity of kepone in perinatal rats following in utero exposure. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1977;41(1):142-3.
- Rotenberg SA, Weinstein IB. Two polychlorinated hydrocarbons cause phospholipid-dependent protein kinase C activation in vitro in the absence of calcium. *Mol Carcinog*. 1991;4(6):477-81.
- Sapolsky R. Glucocorticoids, stress, and their adverse neurologic effects: Relevance to aging. *Exp Gerontol*. 1999;35:721-32.
- Sathyanarayana S, Alcedo G, Saelens BE, Zhou C, Dills RL, Yu J, et al. Unexpected results in a randomized dietary trial to reduce phthalate and bisphenol A exposures. *J Expos Sci Environ Epidemiol*. 2013;23(4):378-84. <http://dx.doi.org/10.1038/jes.2013.9>
- Scheri RC, Lee J, Barofsky DF, Curtis LR. Chlordecone increased subcellular distribution of scavenger receptor class B type II to murine hepatic microsomes without altering cytosolic cholesterol binding proteins. *Toxicol Lett*. 2009;191(1):20-5.
- Schmidt CW. Diversity outbred: a new generation of mouse model. *Environ Health Perspect*. 2015;123(3):A64-7.
- Schrader TJ, Cooke GM. Examination of Selected Food Additives and Organochlorine Food Contaminants for Androgenic Activity in Vitro. *Toxicological Sciences*. 2000;53(2):278-88. <http://toxsci.oxfordjournals.org/content/53/2/278.abstract> and <http://toxsci.oxfordjournals.org/content/53/2/278.full.pdf>
- Schulz TJ, Zarse K, Voigt A, Urban N, Birringer M, Ristow M. Glucose restriction extends *Caenorhabditis elegans* life span by inducing mitochondrial respiration and increasing oxidative stress. *Cell Metab*. 2007;6(4):280-93.
- Schwartz J, Bellinger D, Glass T. Expanding the scope of environmental risk assessment to better include differential vulnerability and susceptibility. *American journal of public health*. 2011-a;101 Suppl 1:S88-93.

- Schwartz J, Bellinger D, Glass T. Exploring potential sources of differential vulnerability and susceptibility in risk from environmental hazards to expand the scope of risk assessment. *American journal of public health*. 2011-b;101 Suppl 1:S94-101.
- Seth PK, Agrawal AK, Bondy SC. Biochemical changes in the brain consequent to dietary exposure of developing and mature rats to chlordecone (kepone). *Toxicology and applied pharmacology*. 1981;59(2):262-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6167024>
- Seurin S, Rouget F, Reninger JC, Gillot N, Loynet C, Cordier S, et al. Dietary exposure of 18-month-old Guadeloupian toddlers to chlordecone. *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP*. 2012;63(3):471-9. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0273230012000918>
- Shah PV, Fisher HL, Sumler MR, Hall LL. Dermal Absorption and Pharmacokinetics of Pesticides in Rats. *Biological Monitoring for Pesticide Exposure: Measurement, Estimation, and Risk Reduction*, R G M Wang, C A Franklin, R C Honeycutt and J C Reinert, Editors. 1989.
- Shah PV, Fisher HL, Sumler MR, Monroe RJ, Chernoff N, Hall LL. Comparison of the penetration of 14 pesticides through the skin of young and adult rats. *Journal of toxicology and environmental health*. 1987;21(3):353-66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3586065>
- Shao K, Small MJ. Potential Uncertainty Reduction in Model-Averaged Benchmark Dose Estimates Informed by an Additional Dose Study. *Risk Analysis*. 2011;31(10).
- Sheehan DM. No-threshold dose-response curves for nongenotoxic chemicals: findings and applications for risk assessment. *Environ Res*. 2006;100(1):93-9.
- Sheehan DM, Willingham E, Gaylor D, Bergeron JM, Crews D. No threshold dose for estradiol-induced sex reversal of turtle embryos: how little is too much? *Environ Health Perspect*. 1999;107(2):155-9.
- Shi L, Tong W, Fang H, Xie Q, Hong H, Perkins R, et al. An integrated "4-phase" approach for setting endocrine disruption screening priorities--phase I and II predictions of estrogen receptor binding affinity. *SAR QSAR Environ Res*. 2002;13(1):69-88.
- Sierra V, Uphouse L. Long-term consequences of neonatal exposure to chlordecone. *Neurotoxicology*. 1986;7(2):609-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2431366>
- Simmons JE, Berman E, Jackson M, Lewtas J. In Vitro and In Vivo Toxicity: A Comparison of Acrylamide, Cyclophosphamide, Chlordecone, and Diethylstilbestrol. *Journal of Environmental Science and Health Part A: Environmental Science and Engineering*. 1987(7):639-64.
- Skalsky HL, Fariss MW, Blanke RV, Guzelian PS. The role of plasma proteins in the transport and distribution of chlordecone (Kepone) and other polyhalogenated hydrocarbons. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1979;320:231-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/88201>
- Smeets JM, van Holsteijn I, Giesy JP, Seinen W, van den Berg M. Estrogenic potencies of several environmental pollutants, as determined by vitellogenin induction in a carp hepatocyte assay. *Toxicol Sci*. 1999;50(2):206-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10478856> or <http://toxsci.oxfordjournals.org/content/50/2/206.full.pdf>
- Smialowicz RJ, Luebke RW, Riddle MM, Rogers RR, Rowe DG. Evaluation of the immunotoxic potential of chlordecone with comparison to cyclophosphamide. *Journal of toxicology and environmental health*. 1985;15(5):561-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2413222>
- Smith JC, Arant FS. Residues of kepone in milk from cows receiving treated feed. *Journal of economic entomology*. 1967;60(4):925-7.
- Sobel ES, Gianini J, Butfiloski EJ, Croker BP, Schiffenbauer J, Roberts SM. Acceleration of autoimmunity by organochlorine pesticides in (NZB x NZW)F1 mice. *Environ Health Perspect*. 2005;113(3):323-8.
- Sobel ES, Wang F, Butfiloski E, Croker B, Roberts SM. Comparison of chlordecone effects on autoimmunity in (NZBxNZW) F(1) and BALB/c mice. *Toxicology*. 2006;218(2-3):81-9.
- Soileau SD, Moreland DE. Effects of chlordecone and chlordecone alcohol on isolated ovine erythrocytes. *Journal of toxicology and environmental health*. 1988;24(2):237-49. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2455063>
- Soine PJ, Blanke RV, Chinchilli VM, Schwartz CC. High-density lipoproteins decrease the biliary concentration of chlordecone in isolated perfused pig liver. *Journal of toxicology and environmental health*. 1984-a;14(2-3):319-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6209411>
- Soine PJ, Blanke RV, Guzelian PS, Schwartz CC. Preferential binding of chlordecone to the protein and high density lipoprotein fractions of plasma from humans and other species. *Journal of toxicology and environmental health*. 1982;9(1):107-18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6174734>
- Soine PJ, Blanke RV, Schwartz CC. Chlordecone metabolism in the pig. *Toxicology letters*. 1983;17(1-2):35-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6194575>
- Soine PJ, Blanke RV, Schwartz CC. Isolation of chlordecone binding proteins from pig liver cytosol. *Journal of toxicology and environmental health*. 1984-b;14(2-3):305-17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6209410>

- Soto AM, Briskin C, Schaeberle C, Sonnenschein C. Does cancer start in the womb? altered mammary gland development and predisposition to breast cancer due to in utero exposure to endocrine disruptors. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. 2013;18(2):199-208.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC23702822/>
- Spadaro JV, Rabl A. Global health impacts and costs due to mercury emissions. *Risk analysis : an official publication of the Society for Risk Analysis*. 2008;28(3):603-13.  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1539-6924.2008.01041.x/abstract>
- Spadaro JV, Rabl A. Global health impacts and costs due to mercury emissions. *Risk analysis : an official publication of the Society for Risk Analysis*. 2008;28(3):603-13.
- Squibb RE, Tilson HA. Effects of gestational and perinatal exposure to chlordane (Kepone) on the neurobehavioral development of Fischer-344 rats. *Neurotoxicology*. 1982-a;3(2):17-26.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6186962>
- Squibb RE, Tilson HA. Neurobehavioral changes in adult Fischer 344 rats exposed to dietary levels of chlordane (Kepone): a 90-day chronic dosing study. *Neurotoxicology*. 1982-b;3(2):59-65.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6186965>
- Starcevic SL, Bortolin S, Woodcroft KJ, Novak RF. Kepone (chlordane) disrupts adherens junctions in human breast epithelial cells cultured on matrigel. *In vivo*. 2001;15(4):289-94.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11695219>
- Stohrer G. Re: R. Peto et al., Effects on 4080 rats of chronic ingestion of N-nitrosodiethylamine or N-nitrosodimethylamine: a detailed dose-response study. *Cancer Res.*, 51: 6415-6451, 1991, and K. S. Crump et al., Fundamental carcinogenic processes and their implications for low dose risk assessment. *Cancer Res.*, 36: 2973-2979, 1976. *Cancer Res.* 1993;53(17):4107-8.
- Suta BE. Human population exposures to mirex and Kepone. *US NTIS PS Rep PS*. 1979;790(109).
- Swan SH. Intrauterine exposure to diethylstilbestrol: long-term effects in humans. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2000;108(12):793-804.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11252812>
- Tapia PC. Sublethal mitochondrial stress with an attendant stoichiometric augmentation of reactive oxygen species may precipitate many of the beneficial alterations in cellular physiology produced by caloric restriction, intermittent fasting, exercise and dietary phytonutrients: "Mitohormesis" for health and vitality. *Med Hypotheses*. 2006;66(4):832-43.
- Taylor JR. Neurological manifestations in humans exposed to chlordane and follow-up results. *Neurotoxicology*. 1982;3(2):9-16.
- Taylor JR. Neurological manifestations in humans exposed to chlordane: follow-up results. *Neurotoxicology*. 1985;6(1):231-6.
- Taylor JR, Selhorst JB, Houff SA, Martinez AJ. Chlordane intoxication in man. I. Clinical observations. *Neurology*. 1978;28(7):626-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/79155>
- Thayer KA, Melnick R, Burns K, Davis D, Huff J. Fundamental flaws of hormesis for public health decisions. *Environ Health Perspect*. 2005;113(10):1271-6.
- Thomas P, Dong J. Binding and activation of the seven-transmembrane estrogen receptor GPR30 by environmental estrogens: a potential novel mechanism of endocrine disruption. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2006;102(1-5):175-9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17088055>
- Thomas P, Doughty K. Disruption of rapid, nongenomic steroid actions by environmental chemicals: interference with progestin stimulation of sperm motility in Atlantic croaker (*Micropogonias undulatus*). *Environmental science & technology*. 2004;38(23):6328-32.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15597889>
- Tilson HA, Emerich D, Bondy SC. Inhibition of ornithine decarboxylase alters neurological responsiveness to a tremorin. 1986-b;379(1):147-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2427159>
- Tilson HA, Hudson PM, Hong JS. 5,5-Diphenylhydantoin antagonizes neurochemical and behavioral effects of p,p'-DDT but not of chlordane. *Journal of neurochemistry*. 1986-a;47(6):1870-8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2430063>
- Tilson HA, Squibb RE, Burne TA. Neurobehavioral effects following a single dose of chlordane (Kepone) administered neonatally to rats. *Neurotoxicology*. 1982-a;3(2):45-57.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6186964>
- Tsushimoto G, Trosko JE, Chang CC, Matsumura F. Inhibition of intercellular communication by chlordane (kepene) and mirex in Chinese hamster V79 cells in vitro. *Toxicology and applied pharmacology*. 1982;64(3):550-6.
- Tuomisto J, Pekkanen J, Kiviranta H, Tukiainen E, Vartiainen T, Viluksela M, et al. Dioxin Cancer Risk - Example of Hormesis? Dose Response. 2005;3(3):332-41.

- Tuomisto JT, Pekkanen J, Kiviranta H, Tukiainen E, Vartiainen T, Tuomisto J. Soft-Tissue Sarcoma and dioxin: a case control study. *Int J Cancer*. 2004;108:893-900.
- Tvede KG, Loft S, Poulsen HE, Schou JS. Methyl Parathion Toxicity in Rats Is Changed by Pretreatment with the Pesticides Chlordecone, Mirex, and Linuron. *Archives of Toxicology, Supplement*. 1989;13:446-7.
- Règlement CE n° 396/2005 du 23 février 2005, concernant les limites maximales applicables aux résidus de pesticides présents dans ou sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux d'origine végétale., CE n° 396/2005 (2005). <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32005R0396&from=FR>
- Règlement CE n° 1331/2008 du 16 décembre 2008, établissant une procédure d'autorisation uniforme pour les additifs, enzymes et arômes alimentaires, CE n° 1331/2008 (2008-a). <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:354:0001:0006:FR:PDF>
- Règlement CE n° 1333/2008 du 16 décembre 2008, sur les additifs alimentaires, CE n° 1333/2008 (2008-b). <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:354:0016:0033:FR:PDF>
- Directive 2010/75/UE du parlement européen et du conseil du 24 novembre 2010, relative aux émissions industrielles (prévention réduction intégrées de la pollution) (refonte), 2010/75/UE (2010). <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX:32010L0075>
- UNSCEAR. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. UNSCEAR; 1958 47. [http://www.unscear.org/docs/reports/1958,%2013th%20session%20\(Suppl.%20No.17\)/1958final\\_1\\_unscear.pdf](http://www.unscear.org/docs/reports/1958,%2013th%20session%20(Suppl.%20No.17)/1958final_1_unscear.pdf)
- Uphouse L, Eckols K. Serotonin receptors in striatum after chlordecone treatment of adult female rats. *Neurotoxicology*. 1986;7(1):25-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2423936>
- USEPA. Recommendations for and Documentation of Biological Values for Use in Risk Assessment. Washington DC: United States Environmental Agency; 1988 February. 395. <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=34855#Download>
- US-EPA. Guidelines for Developmental Toxicity Risk Assessment. final. Washington, D.C.: U.S. Environmental Protection Agency;; 1991 December. 83. <http://www2.epa.gov/osa/guidelines-developmental-toxicity-risk-assessment>
- US-EPA. Methods for Derivation of Inhalation Reference Concentrations and Application of Inhalation Dosimetry. final. Washington, D.C.: U.S. Environmental Protection Agency;; 1994 october. 409. <http://www2.epa.gov/osa/methods-derivation-inhalation-reference-concentrations-and-application-inhalation-dosimetry>
- US-EPA. The Use of Benchmark Dose Approach in Health Risk Assessment. final. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency; 1995 February. 93. <http://www.epa.gov/raf/publications/pdfs/BENCHMARK.PDF>
- US-EPA. Guidelines for Reproductive Toxicity Risk Assessment. final. Washington, D.C.: U.S. Environmental Protection Agency;; 1996 october. 143. <http://www2.epa.gov/osa/guidelines-reproductive-toxicity-risk-assessment>
- US-EPA. Guiding Principles for Monte Carlo Analysis. final. Washington, D.C.: U.S. Environmental Protection Agency;; 1997 March. 39. <http://www2.epa.gov/osa/guiding-principles-monte-carlo-analysis>
- US-EPA. Compilation of Air Pollutant Emission Factors, AP-42, Fifth Edition, Volume I: Chapter 2.4: Municipal Solid Waste Landfills. Final. Washington, DC.: United States, Environmental Protection Agency; 1998 <http://www.epa.gov/ttn/chief/ap42/ch02/final/c02s04.pdf>
- US-EPA. Benchmark Dose Technical Guidance Document. External review draft. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency; 2000-a 13 octobre. 96. [http://www.epa.gov/ncea/pdfs/bmds/BMD-External\\_10\\_13\\_2000.pdf](http://www.epa.gov/ncea/pdfs/bmds/BMD-External_10_13_2000.pdf)
- US-EPA. Risk characterisation handbook. final. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency; 2000-b December. 96. <http://www.epa.gov/OSA/spc/pdfs/rchandbk.pdf>
- US-EPA. A reiview of reference dose et reference concentration processes. final report. Washington, D.C.: U.S. Environmental Protection Agency;; 2002 <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=55365>
- US-EPA. Potential Implications of Genomics for Regulatory and Risk Assessment Applications at EPA. final report. Washington, D.C.: U.S. Environmental Protection Agency;; 2004 70. <http://nepis.epa.gov/Exe/ZyPDF.cgi/2000CQP7.PDF?Dockey=2000CQP7.PDF>
- US-EPA. Approaches for the Application of Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Models and Supporting Data in Risk Assessment. External Review Draft 2005. Washington, D.C.: U.S. Environmental Protection Agency;; 2005-a <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=135427>
- US-EPA. Human Health Risk Assessment Protocol for Hazardous Waste Combustion Facilities. Final. Washington, DC.: U.S. Environmental Protection Agency. Office of Solid Waste and Emergency Response (5305W); 2005-b September. 350+ref et annexes. <http://www.epa.gov/osw/hazard/tsd/td/combust/riskvol.htm#volume2>



- US-EPA. Supplemental Guidance for Assessing Susceptibility from Early-Life Exposure to Carcinogens. final. Washington, D.C.: U.S. Environmental Protection Agency,; 2005-c March. 126. <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recorddisplay.cfm?deid=160003>
- US-EPA. Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. final. Washington, D.C.: U.S. Environmental Protection Agency,; 2005-d March. 166. <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recorddisplay.cfm?deid=116283>
- US-EPA. Background risk characterisation. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency; 2006-a [Accès le 02-02-10]; Available from: <http://www.epa.gov/ttn/atw/nata1999/riskbg.html>.
- US-EPA. Harmonization in Interspecies Extrapolation: Use of BW<sup>3/4</sup> as Default Method in Derivation of the Oral RfD. External Review Draft. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency; 2006-b February. 34. [http://cfpub.epa.gov/si/si\\_public\\_record\\_report.cfm?dirEntryID=148525](http://cfpub.epa.gov/si/si_public_record_report.cfm?dirEntryID=148525)
- US-EPA. Regulatory Impact Analysis of the Proposed Revisions to the National Ambient Air Quality Standards for Lead. Final. Washington, DC.: U.S. Environmental Protection Agency. Office of Air Quality Planning and Standards. Health and Environmental Impact Division. Air Benefit-Cost Group Research. Triangle Park, North Carolina; 2008 October. 177. <http://www.epa.gov/ttnecas1/regdata/RIAs/finalpbria.pdf>
- US-EPA. Toxicological review of chlordecone (Kepone). Washington DC: United States Environmental Agency; 2009-a September. 183. <http://www.epa.gov/iris/toxreviews/1017tr.pdf>
- US-EPA. Risk Assessment Guidance for Superfund Volume I: Human Health Evaluation Manual (Part F, Supplemental Guidance for Inhalation Risk Assessment). Washington, D.C.: Office of Superfund Remediation and Technology Innovation. Environmental Protection Agency; 2009-b 68. <http://www.epa.gov/oswer/riskassessment/ragsf/>
- US-EPA. The U.S. Environmental Protection Agency's Strategic Plan for Evaluating the Toxicity of Chemicals. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency; 2009-c March. 38. <http://nepis.epa.gov/Exe/ZyNET.exe/P1003351.TXT?ZyActionD=ZyDocument&Client=EPA&Index=2006+Thru+2010&Docs=&Query=&Time=&EndTime=&SearchMethod=1&TocRestrict=n&Toc=&TocEntry=&QField=&QFieldYear=&QFieldMonth=&QFieldDay=&IntQFieldOp=0&ExtQFieldOp=0&XmlQuery=&File=D%3A%5Czyfiles%5CIndex%20Data%5C06thru10%5CTxt%5C00000007%5CP1003351.txt&Use=ANONYMOUS&Password=anonymous&SortMethod=h%7C-&MaximumDocuments=1&FuzzyDegree=0&ImageQuality=r75g8/r75g8/x150y150g16/i425&Display=p%7Cf&DefSeekPage=x&SearchBack=ZyActionL&Back=ZyActionS&BackDesc=Results%20page&MaximumPages=1&ZyEntry=1&SeekPage=x&ZyPURL#>
- US-EPA. Recommended Use of Body Weight<sup>3/4</sup> as the Default Method in Derivation of the Oral Reference Dose. Final. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency; 2011 June. 50. <http://www.epa.gov/raf/publications/pdfs/recommended-use-of-bw34.pdf>
- US-EPA. Guidance for Applying Quantitative Data to Develop Data-Derived Extrapolation Factors for Interspecies and Intraspecies Extrapolation. Washington, DC 20460: Office of the Science Advisor, Risk Assessment Forum, U.S. Environmental Protection Agency; 2011 May. 1-58. <http://www2.epa.gov/osa/guidance-applying-quantitative-data-develop-data-derived-extrapolation-factors-interspecies-and>
- US-EPA. Benchmark Dose Technical Guidance Document. Final. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency; 2012 June. 99. [http://www.epa.gov/osa/raf/publications/benchmark\\_dose\\_guidance.pdf](http://www.epa.gov/osa/raf/publications/benchmark_dose_guidance.pdf)
- US-EPA. Benchmark Dose Software (BMDS) v2.4.0. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency; 2013 260.
- Uzodinma JE, Desai D. Age-Related Changes in Rat Brain ATPases during Treatment with Chlordecone. Journal of toxicology and environmental health. 1989;27(2):199-208.
- Vaccari A, Saba P. The tyramine-labelled vesicular transporter for dopamine: A putative target of pesticides and neurotoxins. European Journal Of Pharmacology Environmental Toxicology And Pharmacology Section. 1995;4(3-4):309-14.
- Vahter M. Genetic polymorphism in the biotransformation of inorganic arsenic and its role in toxicity. Toxicol Lett. 2000;112-113:209-17.
- Van Veld PA, Bender ME, Roberts MHJR. Uptake, distribution, metabolism and clearance of chlordecone by channel catfish (*Ictalurus punctatus*). Aquat Toxicol. 1984;5(1):33-50.
- Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee D-H, et al. Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses. Endocrine Reviews. 2012;33(3):378-455. <http://edrv.endojournals.org/content/33/3/378.abstract>
- Vig PJ, Desai D, Mehrotra BD. Chlordecone interaction of calmodulin binding with phosphodiesterase. Journal of applied toxicology : JAT. 1990;10(1):55-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1692334>
- Vig PJ, Yallapragada PR, Trotman CH, Mehrotra BD, Desai D. Effect of organochlorine and organotin compounds on active conformation of calmodulin. J Environ Sci Health Part a Environ Sci Eng. 1991;26(4):521-34.

- Vonier PM, Crain DA, McLachlan JA, Guillette LJ, Jr., Arnold SF. Interaction of environmental chemicals with the estrogen and progesterone receptors from the oviduct of the American alligator. *Environ Health Perspect.* 1996;104(12):1318-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9118873>
- Wang F, Roberts SM, Butfiloski EJ, Morel L, Sobel ES. Acceleration of autoimmunity by organochlorine pesticides: a comparison of splenic B-cell effects of chlordecone and estradiol in (NZBxNZW)F1 mice. *Toxicol Sci.* 2007-b;99(1):141-52.
- Wang F, Roberts SM, Butfiloski EJ, Sobel ES. Diminished prolactin from chlordecone treatment in ovariectomized (NZBxNZW)F(1) mice. *Int Immunopharmacol.* 2007-a;7(13):1808-12.
- Wang F, Sobel ES, Butfiloski EJ, Roberts SM. Comparison of chlordecone and estradiol effects on splenic T-cells in (NZBxNZW)F(1) mice. *Toxicol Lett.* 2008;183(1-3):1-9.
- Warner W. Inhibitory effect of chlordecone and mirex on steroid synthesis in Y-1 cells. *Journal of environmental pathology, toxicology and oncology : official organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer.* 1987;7(4):47-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2439679>
- Wartman RH, Hewitt WR, Osborn RG, Rottinghaus GE, Foley CW. A preliminary communication. Isolation and positive confirmation of chlordecone in rabbit oviductal fluid. *Fundamental and applied toxicology : official journal of the Society of Toxicology.* 1983;3(2):111-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6192033>
- Welshons WV, Thayer KA, Judy BM, Taylor JA, Curran EM, vom Saal FS. Large Effects from Small Exposures. I. Mechanisms for Endocrine-Disrupting Chemicals with Estrogenic Activity. *Environmental Health Perspectives.* 2003;111(8):994-1006. doi:10.1289/ehp.5494
- White RH, Cote I, Zeise L, Fox M, Dominici F, Burke TA, et al. State-of-the-science workshop report: issues and approaches in low-dose-response extrapolation for environmental health risk assessment. *Environ Health Perspect.* 2009;117(2):283-7.
- WHO. Chlordecone. 1984 <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc43.htm>
- WHO. Trace elements in human nutrition and health. Geneva: World Health Organisation; 1996 331. [http://whqlibdoc.who.int/publications/1996/9241561734\\_eng.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/publications/1996/9241561734_eng.pdf?ua=1)
- WHO. The global burden of disease. 2004 update. Geneva: Whorld Health Organisation; 2004 160. [http://www.who.int/entity/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf?ua=1](http://www.who.int/entity/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf?ua=1)
- WHO. Air quality guidelines. Global update 2005. Particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; 2005 484. [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0005/78638/E90038.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/78638/E90038.pdf?ua=1)
- WHO. Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability : guidance document for use of data in dose/concentration-response assessment. Geneva: World Health Organization 2005-b 100. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241546786\\_eng.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241546786_eng.pdf?ua=1)
- WHO. Childhood Lead Poisonning. Geneva: Whorld Health Organisation, regional office for Europe Copenhagen; 2010 74. <http://www.who.int/ceh/publications/leadguidance.pdf>
- WHO. Principles for Modeling Dose-response for risk Assessment of Chemicals. 239 EhCn, editor. Geneva: World Health Organization, International Programme on Chemical Safety; 2010. 163 p.
- WHO. Guidelines for drinking water quality 4th ed. Geneva: Whorld Health Organisation, regional office for Europe Copenhagen; 2011 564. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548151\\_eng.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548151_eng.pdf?ua=1)
- WHO. WHO methods and data sources for global burden of diseases estimates 2000-2011. Geneva: Department of Health Statistics and Information Systems Whorld Health Organisation; 2013 90. [http://www.who.int/entity/healthinfo/statistics/GlobalDALYmethods\\_2000\\_2011.pdf?ua=1](http://www.who.int/entity/healthinfo/statistics/GlobalDALYmethods_2000_2011.pdf?ua=1)
- WHO. WHO global health estimates 2014 summary tables : DALY by cause, age and sex, 2000-2012. Geneva: Department of Health Statistics and Information Systems Whorld Health Organisation; 2014-a June. [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/)
- WHO. WHO global health estimates 2014 summary tables : Deaths by cause, age and sex, 2000-2012. Geneva: Department of Health Statistics and Information Systems Whorld Health Organisation; 2014-b June. [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/)
- Williams J, Eckols K, Uphouse L. Estradiol and chlordecone interactions with the estradiol receptor. *Toxicology and applied pharmacology.* 1989;98(3):413-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2470164>
- Wilson KM, Shui IM, Mucci LA, Giovannucci E. Calcium and phosphorus intake and prostate cancer risk: a 24-y follow-up study. *The American journal of clinical nutrition.* 2015;101(1):173-83.
- Winters CJ, Molowa DT, Guzelian PS. Isolation and characterization of cloned cDNAs encoding human liver chlordecone reductase. *Biochemistry.* 1990;29(4):1080-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2187532>
- Wu F, Khan S, Wu Q, Barhoumi R, Burghardt R, Safe S. Ligand structure-dependent activation of estrogen receptor alpha/Sp by estrogens and xenoestrogens. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology.* 2008;110(1-2):104-15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18400491>
- Yang W, Hekimi S. A mitochondrial superoxide signal triggers increased longevity in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Biol.* 2010;8(12).

- Yoon K, Pallaroni L, Stoner M, Gaido K, Safe S. Differential activation of wild-type and variant forms of estrogen receptor alpha by synthetic and natural estrogenic compounds using a promoter containing three estrogen-responsive elements. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2001;78(1):25-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11530281>
- Yoon K, Pellaroni L, Ramamoorthy K, Gaido K, Safe S. Ligand structure-dependent differences in activation of estrogen receptor alpha in human HepG2 liver and U2 osteogenic cancer cell lines. *Molecular and cellular endocrinology*. 2000;162(1-2):211-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10854714>
- Yu L, Kalla K, Guthrie E, Vidrine A, Klimecki WT. Genetic variation in genes associated with arsenic metabolism: glutathione S-transferase omega 1-1 and purine nucleoside phosphorylase polymorphisms in European and indigenous Americans. *Environ Health Perspect*. 2003;111(11):1421-7.